

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentratas infuzinei dispersijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 10 ml koncentrato flakone yra 43 mg bevandenio irinotekano (pegiliuotos liposominės irinotekano sukrosfato druskos pavidalu).

Viename koncentrato ml yra 4,3 mg bevandenio irinotekano (pegiliuotos liposominės irinotekano sukrosfato druskos pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Viename koncentrato ml yra 0,144 mmol (3,31 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuzinei dispersijai.

Balta ar šviesiai gelsva nepermatoma izotoninė liposominė dispersija.

Koncentrato pH – 7,2, o osmolališkumas – 295 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ONIVYDE pegylated liposomal vartojamas:

- kartu su oksaliplatina, 5-fluorouracilu (5-FU) ir leukovorinu (LV) suaugusių pacientų metastazavusios kasos adenokarcinomos pirmojo pasirinkimo gydymui;
- kartu su 5-FU ir LV suaugusių pacientų metastazavusios kasos adenokarcinomos, progresavusios taikant gemcitabinu pagrįstą terapiją, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ONIVYDE pegylated liposomal pacientams turi skirti ir jo vartojimą kontroliuoti tik sveikatos priežiūros specialistai, įgudę gydyti vėžį.

ONIVYDE pegylated liposomal neatstoja neliposominio irinotekano formų ir neturi būti vartojamas vietoje jų.

Dozavimas

ONIVYDE pegylated liposomal negali būti skiriamas vartoti kaip vienintelis vaistinis preparatas, jo vartojimą reikia tęsti tol, kol pasireiškia ligos progresavimas arba kol pacientas jo nebetoleruoja.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatina, LV ir 5-FU turi būti skiriami nuosekliai.

Rekomenduojama ONIVYDE pegylated liposomal dozė yra 50 mg/m², ji infuzuojama į veną per 90 minučių; po to atliekama oksaliplatinos 60 mg/m² dozės intraveninė infuzija, trunkanti 120 minučių, po jos atliekama LV 400 mg/m² dozės intraveninė infuzija, trunkanti 30 minučių, o po jos – 5-FU 2 400 mg/m² dozės intraveninė infuzija, trunkanti 46 valandas. Tokia schema yra skiriama kas 2 savaites.

Jei oksaliplatina netoleruojama, galima nutraukti jos vartojimą ir tęsti gydymą ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28, rekomenduojama pradinė ONIVYDE pegylated liposomal dozė nekeičiama: 50 mg/m² infuzuojama į veną per 90 minučių (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorinas ir 5-fluorouracilas turi būti skiriami nuosekliai. Rekomenduojama dozė ir vartojimo režimas: kas 2 savaites atliekama ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² intraveninė infuzija, trunkanti 90 minučių, po jos atliekama LV 400 mg/m² intraveninė infuzija, trunkanti 30 minučių, o po jos – 5-FU 2 400 mg/m² intraveninė infuzija, trunkanti 46 valandas.

Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28, rekomenduojama skirti sumažintą pradinę ONIVYDE pegylated liposomal dozę (50 mg/m²) (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). ONIVYDE pegylated liposomal dozę galima didinti iki 70 mg/m², jei ji toleruojama per vėlesnius ciklus.

Parengiamasis gydymas

Rekomenduojama pacientams skirti parengiamąjį gydymą vartojant standartines deksametazono (arba lygiaverčio kortikosteroido) dozes kartu su 5-HT₃ antagonistais (ar kitais vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais) bent 30 minučių prieš ONIVYDE pegylated liposomal infuziją.

Dozės keitimas

Bet koks dozės keitimas turi būti atliekamas pagal blogiausią anksčiau nustatytą toksinį poveikį. LV dozės koreguoti nereikia.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

1 lentelė. Rekomenduojami ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatina/5-FU/LV dozės pakeitimai

<i>Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE[†]</i>	<i>ONIVYDE pegylated liposomal/oksalipatina/5-FU dozavimo koregavimas</i>	
Hematologinis toksiškumas		
<u>Neutropenija</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik absoliučiajam neutrofilų skaičiui esant $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/l$)	
3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis (< 1000 ląstelių / mm^3) arba neutropeninis karščiavimas	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 80 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę 20 %
	<i>Pasireiškus antrą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 65 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę dar 15 %
	<i>Pasireiškus trečią kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę dar 15 %
	<i>Pasireiškus ketvirtą kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Trombocitopenija</u> <u>Leukopenija</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik trombocitų skaičiui esant $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/l$).	

<i>Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE[†]</i>	<i>ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatina/5-FU dozavimo koregavimas</i>	
	Dozės keitimas dėl leukopenijos ar trombocitopenijos priklauso nuo NCI CTCAE toksinio poveikio laipsnio ir atliekamas taip pat, kaip pirmiau rekomenduojama neutropenijos atveju.	
Nehematologinis toksiškumas*		
<u>Viduriavimas</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	
<i>2 laipsnio</i>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	
<i>3 arba 4 laipsnio</i>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 80 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę 20 %
	<i>Pasireiškus antrą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 65 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę dar 15 %
	<i>Pasireiškus trečią kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę dar 15 %
	<i>Pasireiškus ketvirtą kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Bet koks kitoks toksiškumas*</u> <i>3 arba 4 laipsnio</i>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 80 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę 20 %
	<i>Pasireiškus antrą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 65 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę dar 15 %
	<i>Pasireiškus trečią kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 % pradinės dozės Sumažinti oksaliplatinos ir 5-FU dozę dar 15 %
	<i>Pasireiškus ketvirtą kartą</i>	Nutraukti gydymą
<i>≥ 3 laipsnio pykinimas ir vėmimas</i>	Dozę sumažinti tik jei pykinimas ir vėmimas pasireiškia nepaisant optimalaus gydymo vėmimą slopinančiais vaistiniais preparatais	
<u>Plauštakų ir pėdų sindromas: 3 arba 4 laipsnio</u>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Bet kokio laipsnio neurocerebelinis toksinis poveikis arba ≥ 2 laipsnio toksinis poveikis širdžiai</u>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Anafilaksinė reakcija</u>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Intersticinė plaučių liga</u>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Nutraukti gydymą

* Išskyrus asteniją ir anoreksiją;

Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE[†]	ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatina/5-FU dozavimo koregavimas
---	--

[†] NCI CTCAE = Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijai, naujausia versija

Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28, gydymą reikia pradėti tokia pačia ONIVYDE pegylated liposomal doze ir jiems turi būti taikomi tokie patys dozės mažinimo reikalavimai.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

Pacientams, kurių gydymas pradėtas 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal doze ir ji nebuvo padidinta iki 70 mg/m², rekomenduojama pirmą kartą dozę sumažinti iki 43 mg/m², o antrą kartą – iki 35 mg/m². Pacientų, kuriems reikia dar labiau sumažinti dozę, gydymą reikia nutraukti.

Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28 ir kuriems nepasireiškia su vaistiniaisiais preparatais susijusio toksinio poveikio per pirmąjį gydymo ciklą (sumažinta dozė – 50 mg/m²), ONIVYDE pegylated liposomal dozę galima padidinti iki bendros 70 mg/m² dozės per vėlesnius ciklus, atsižvelgiant į asmeninį paciento tolerancijos lygį.

2 lentelė. Rekomenduojami ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV dozės pakeitimai pacientams, kuriems pasireiškia 3-4 laipsnio toksinis poveikis ir kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28

Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE¹	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28)	
Hematologinis toksiškumas		
Neutropenija	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik absoliučiajam neutrofilų skaičiui esant ≥ 1500 ląst/mm ³	
3 arba 4 laipsnio toksinis poveikis (< 1000/mm³) arba neutropeninis karščiavimas	Pasireiškus pirmą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m ²).
	Pasireiškus antrą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m ²).
	Pasireiškus trečią kartą	Nutraukti gydymą
Trombocitopenija Leukopenija	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik trombocitų skaičiui esant $\geq 100\,000$ trombocitų/mm ³ Dozės keitimas dėl leukopenijos ar trombocitopenijos priklauso nuo NCI CTCAE toksinio poveikio laipsnio ir atliekamas taip pat, kaip pirmiau rekomenduojama neutropenijos atveju.	
Nehematologinis toksiškumas²		
Viduriavimas	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	

Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE¹	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28)	
2 laipsnis	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik viduriavimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradedant gydymą).	
3 ar 4 laipsnis	Pasireiškus pirmą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m ²)
	Pasireiškus antrą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m ²)
	Pasireiškus trečią kartą	Nutraukti gydymą
<u>Pykinimas / vėmimas</u>	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik pykinimui / vėmimui sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio lygio.	
3 ar 4 laipsnis (neatsižvelgiant į gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais)	Pasireiškus pirmą kartą	Optimizuoti gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ²
	Pasireiškus antrą kartą	Optimizuoti gydymą vėmimą slopinančiais vaistinėmis preparatais Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ²
	Pasireiškus trečią kartą	Nutraukti gydymą
<u>Toksinis poveikis kepenims, inkstams, kvėpavimo takams ar kitoms sistemoms²</u> 3 ar 4 laipsnis	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik nepageidaujamai reakcijai sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio.	
	Pasireiškus pirmą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 50 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę 25 % (1800 mg/m ²)
	Pasireiškus antrą kartą	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² Sumažinti 5-FU dozę dar 25 % (1350 mg/m ²)
	Pasireiškus trečią kartą	Nutraukti gydymą
Anafilaksinė reakcija	Pasireiškus pirmą kartą	Nutraukti gydymą
Intersticinė plaučių liga	Pasireiškus pirmą kartą	Nutraukti gydymą

¹ NCI CTCAE = Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijai, naujausia versija

² Išskyrus asteniją ir anoreksiją. Pasireiškiant astenijai ir 3 laipsnio anoreksijai dozės koreguoti nereikia.

3 lentelė. Rekomenduojamas ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV dozės keitimas pacientams, kuriems pasireiškia 3-4 laipsnio toksinis poveikis ir kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28

<i>Toksinio poveikio laipsnis (vertė) pagal NCI CTCAE¹</i>	ONIVYDE pegylated liposomal / 5-FU koregavimas (pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28 anksčiau nepadidinus dozės³ iki 70 mg/m²)	
Nepageidaujamos reakcijos,² 3 arba 4 laipsnis	Naują gydymo ciklą galima pradėti tik nepageidaujamoms reakcijoms sumažėjus iki ≤ 1 laipsnio	
	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 43 mg/m ² 5-FU dozę keisti kaip nurodyta 2 lentelėje
	<i>Pasireiškus antrą kartą</i>	Sumažinti ONIVYDE pegylated liposomal dozę iki 35mg/m ² 5-FU dozę keisti kaip nurodyta 2 lentelėje
	<i>Pasireiškus trečią kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Anafilaksinė reakcija</u>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Nutraukti gydymą
<u>Intersticinė plaučių liga</u>	<i>Pasireiškus pirmą kartą</i>	Nutraukti gydymą

¹ NCI CTCAE = Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijai, naujausia versija

² Išskyrus asteniją ir anoreksiją. Pasireiškiant astenijai ir 3 laipsnio anoreksijai dozės koreguoti nereikia.

³ Tuo atveju, jeigu padidinta dozė iki 70 mg/m² yra toleruojama per vėlesnius ciklus, dozę rekomenduojama dozę keisti, kaip nurodyta 2 lentelėje.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Nebuvo atlikta specialių kepenų nepakankamumo vartojant ONIVYDE pegylated liposomal tyrimų. Reikia vengti vartoti ONIVYDE pegylated liposomal pacientams, kurių bilirubino koncentracija > 2,0 mg/dl arba aspartato aminotransferazės (AST) ir alanino aminotransferazės (ALT) koncentracija > 2,5 karto viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba > 5 kartus viršija VNR, jei yra metastazių kepenyse (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Nebuvo atlikta specialių inkstų nepakankamumo vartojant ONIVYDE pegylated liposomal tyrimų. Pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumas, dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). ONIVYDE pegylated liposomal nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 30 ml/min).

Senyviems pacientams

Keturiasdešimt devyni procentai (49,6 %) NAPOLI-3 ir keturiasdešimt vienas procentas (41 %) NAPOLI-1 pacientų, gydytų ONIVYDE pegylated liposomal, buvo ≥ 65 metų amžiaus. Dozės keisti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

ONIVYDE pegylated liposomal saugumas ir veiksmingumas ≤ 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

ONIVYDE pegylated liposomal skirtas leisti į veną. Koncentratą prieš vartojimą būtina praskiesti ir vartoti kaip vieną infuziją į veną, trunkančią 90 minučių. Daugiau informacijos žr. 6.6 skyriuje.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

ONIVYDE pegylated liposomal yra citotoksinis vaistinis preparatas. Ruošiant ar leidžiant ONIVYDE pegylated liposomal rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Nėščios darbuotojos neturi ruošti ONIVYDE pegylated liposomal .

4.3 Kontraindikacijos

Anksčiau pasireiškęs sunkus padidėjęs jautrumas irinotekanui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žindančios moterys (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

ONIVYDE pegylated liposomal yra liposominio irinotekano forma, kurios farmakokinetinės savybės skiriasi nuo neliposominio irinotekano. Dozės koncentracija ir stiprumas skiriasi, palyginti su neliposominio irinotekano formomis.

ONIVYDE pegylated liposomal neatstoja neliposominio irinotekano formų ir neturi būti vartojamas vietoje jų.

ONIVYDE pegylated liposomal nauda nedideliame skaičiui pacientų, anksčiau vartojusių neliposominį irinotekaną, neįrodyta.

Kaulų čiulpų slopinimas / neutropenija

Gydant ONIVYDE pegylated liposomal rekomenduojama stebėti bendrą kraujo ląstelių kiekį.

Pacientai turi žinoti apie neutropenijos riziką ir karščiavimo svarbą. Febrilinę neutropeniją (kūno temperatūra > 38 °C ir neutrofilų skaičius ≤ 1 000 ląst./mm³) reikia nedelsiant gydyti ligoninėje plataus spektro intraveniniais antibiotikais. Pacientams, sergantiems metastazavusia kasos adenokarcinoma ir gydomiems ONIVYDE pegylated liposomal, pastebėtas sepsis su neutropeniniu karščiavimu ir dėl jų pasireiškiantis septinis šokas, kurio pasekmės mirtinos

Pacientams, kuriems yra pasireiškę sunkių hematologinių reiškinių, rekomenduojama sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Pacientai, kuriems pasireiškia sunkus kaulų čiulpų nepakankamumas, neturėtų būti gydomi ONIVYDE pegylated liposomal .

Jei anksčiau taikytas pilvo ertmės gydymas spinduliuote, po gydymo ONIVYDE pegylated liposomal padidėja sunkios neutropenijos ir febrilinės neutropenijos rizika. Pacientams, anksčiau gydytiems taikant pilvo ertmės spinduliuotę, rekomenduojama atidžiai stebėti kraujo ląstelių skaičių ir vartoti mieloidinių ląstelių augimo faktorius. Pacientams, kuriems taikomas gydymas ONIVYDE pegylated liposomal kartu su švitinimu, jo turi būti skiriama atsargiai.

Pacientams, kuriems pasireiškia bilirubino glukoronidacijos nepakankamumas, pvz., sergantiesiems Gilberto sindromu, gydant ONIVYDE pegylated liposomal gali būti didesnė kaulų čiulpų slopinimo rizika.

Imunosupresinis poveikis ir vakcinos

Pacientus, kurių imunitetas susilpnėjo dėl chemoterapinių vaistinių preparatų, įskaitant ONIVYDE pegylated liposomal, vakcinuojant gyvomis ar gyvomis susilpnintomis vakcinomis gali pasireikšti sunkių ar mirtinų infekcijų, todėl reikia vengti vakcinuoti gyvomis vakcinomis. Nukenksmintomis ar inaktyvuotomis vakcinomis galima vakcinuoti, bet reakcija į tokias vakcinas gali būti susilpnėjusi.

Sąveika su stipriais CYP3A4 induktoriais

ONIVYDE pegylated liposomal vartoti negalima kartu su fermento CYP3A4 induktoriais, pvz., prieštraukuliniiais vaistiniai preparatais (fenitoinu, fenobarbitaliu arba karbamazepinu), rifampinu, rifabutinu ir jonažole, nebent nėra gydymo alternatyvų. Tinkama pradinė dozė pacientams, vartojantiems šiuos prieštraukulinius vaistinius preparatus ar kitus stiprius induktorius, nenustatyta. Reikėtų apsvarstyti galimybę pakeisti juos fermentų neindukuojančia terapija bent 2 savaitės prieš pradėdant gydyti ONIVYDE pegylated liposomal (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su stipriais CYP3A4 inhibitoriais arba stipriais UGT1A1 inhibitoriais

ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti su stipriais fermento CYP3A4 inhibitoriais (pvz., greipfrutų sultimis, klaritromicinu, indinaviru, itrakonazolu, lopinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, vorikonazolu). Stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimą reikia nutraukti likus bent 1 savaitei iki gydymo ONIVYDE pegylated liposomal pradžios. ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti su stipriais UGT1A inhibitoriais (pvz., atazanaviru, gemfibrozilu, indinaviru), nebent nėra gydymo alternatyvų.

Viduriavimas

ONIVYDE pegylated liposomal gali sukelti sunkų ir gyvybei pavojingą viduriavimą. ONIVYDE pegylated liposomal negalima skirti pacientams, kuriems yra žarnyno nepraeinamumas ir lėtinė uždegiminė žarnyno liga.

Viduriavimas gali pasireikšti anksti (pradžią per ≤ 24 val. pradėjus vartoti ONIVYDE pegylated liposomal) arba vėlai (> 24 val.) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia ankstyvas viduriavimas arba cholinerginių simptomų, profilaktikos ar terapiniais tikslais gali būti skiriama atropino, jeigu tam nėra kontraindikacijų. Pacientams turi būti nurodyta uždelsto viduriavimo, kuris gali būti sunkus ir retais atvejais pavojingas gyvybei, rizika, nes esant nuolat skystoms ar vandeningoms išmatoms gali prasidėti dehidracija, sutrikti elektrolitų pusiausvyra, pasireikšti kolitas, virškinimo trakto (VT) išopėjimas, infekcija arba sepsis.

Pasirodžius skystoms išmatoms, pacientas turėtų pradėti gerti daug skysčių su elektrolitais. Pacientai turėtų turėti loperamido (ar jo analogo), kad galėtų pradėti jį vartoti prasidėjus vėlyvam viduriavimui. Loperamidą reikia pradėti vartoti iškart pasirodžius prastai susiformavusioms ar skystoms išmatoms arba iškart, kai pradėdama tuštintis dažniau nei įprastai (ne daugiau kaip 16 mg per parą). Loperamidą reikia vartoti, kol pacientas nebeviduriuos bent 12 valandų. Siekiant padėti išvengti sunkaus viduriavimo, būtina nurodyti atsisakyti visų produktų, kurių sudėtyje yra laktozės, palaikyti hidrataciją ir valgyti neriebią maistą.

Jei viduriavimas nepraeina pacientui vartojant loperamidą ilgiau nei 24 val., reikia apsvarstyti pridėti ir geriamųjų antibiotikų (pvz., fluorochinolono 7 dienoms). Loperamido negalima vartoti ilgiau nei 48 val. iš eilės dėl paralyžinio žarnų nepraeinamumo rizikos. Jei viduriavimas nepraeina ilgiau nei 48 val., reikia nutraukti loperamido vartojimą, stebėti ir pakeisti skysčių elektrolitus bei tęsti antibiotikų vartojimą, kol išnyks gretutiniai simptomai.

Naujo gydymo ciklo negalima pradėti tol, kol viduriavimas nesumažės iki ≤ 1 laipsnio (tuštinimasis 2–3 kartus per dieną daugiau nei prieš pradėdant gydymą).

Prasidėjus 3 ar 4 laipsnio viduriavimui, vėlesnę ONIVYDE pegylated liposomal dozę reikia sumažinti (žr. 4.2 skyrių).

Cholinerginės reakcijos

Ankstyvas viduriavimas gali pasireikšti kartu su cholinerginio sindromo simptomais, pvz., rinitu, pagausėjusiu seilių išskyrimu, paraudimu, prakaitavimu, bradikardija, mioze ir hiperperistaltika. Pasireiškus cholinerginio sindromo simptomams, reikia skirti atropino.

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant ūmines su infuzija susijusias reakcijas

Pacientams, gydomiems ONIVYDE pegylated liposomal, dažniausiai pasireiškusios reakcijos į infuziją buvo išbėrimas, dilgėlinė, patinimas aplink akių obuolius arba niežulys. Nauji reiškiniai (visi 1 arba 2 lygmens) pradėjus gydymą ONIVYDE pegylated liposomal paprastai pasireiškė anksti, tik 2 pacientams iš 10 pasireiškė reiškiniai po penktosios dozės. Gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant ūmines reakcijas į infuziją, anafilaksines/anafilaktoidines reakcijas ir angioneurozinę edemą. Pasireiškus sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų ONIVYDE pegylated liposomal vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Anksčiau atlikta Whipple operacija

Pacientai, kuriems atlikta Whipple operacija, po ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5-FU ir leukovorinu infuzijos kyla didesnė sunkios infekcijos rizika. Būtina stebėti, ar pacientams nepasireiškia infekcijos požymių.

Kraujagyslių sutrikimai

ONIVYDE pegylated liposomal susijęs su tromboemboliniais reiškiniais tokiais kaip plaučių embolija, venų trombozė, ir arterijų tromboembolija. Norint identifikuoti pacientus, kurie šalia pagrindinio naviko turi keletą rizikos veiksnių, reikia surinkti išsamią ligos istoriją. Pacientus reikia informuoti apie tromboembolijos požymius ir simptomus ir patarti kreiptis į savo gydytoją ar slaugytoją iš karto, jeigu pasireiškia tokie požymiai ar simptomai.

Toksinis poveikis plaučiams

Į intersticinę plaučių ligą (IPL) panašūs reiškiniai, kurių pasekmės buvo mirtinos, pasireiškė pacientams, vartojusiems neliposominį irinotekaną. NAPOLI-3 tyrimo metu apie pneumonitą pranešta 0,3 % pacientų, kurie vartojo ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina ir 5-FU/LV. Rizikos veiksniai apima esamą plaučių ligą, pneumotoksinių vaistinių preparatų vartojimą, kolonijas stimuliuojančius veiksniai ir anksčiau taikytą švitinimą. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams, turintiems rizikos veiksnių, nepasireiškia kvėpavimo simptomų prieš ir per gydymą ONIVYDE pegylated liposomal. Nedidelės dalies pacientų, įtrauktų į klinikinį irinotekano tyrimą, krūtinės rentgenogramoje nustatytas retikulinis ir mazginis raštas. Naujai atsiradusi ar progresuojanti dusulys, kosulys ir karščiavimas turėtų paskatinti nutraukti gydymą ONIVYDE pegylated liposomal, kol bus atliekami diagnostiniai tyrimai. Pacientų, kuriems patvirtinta IPL diagnozė, gydymas ONIVYDE pegylated liposomal turi būti nutrauktas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų nepakankamumas

Pacientams, kuriems pasireiškė hiperbilirubinemija, nustatyta didesnė bendra SN-38 koncentracija (žr. 5.2 skyrių), todėl jiems kyla didesnė neutropenijos rizika. Pacientams, kurių bendra bilirubino koncentracija yra 1,0–2,0 mg/dl, turėtų būti reguliariai atliekamas bendras kraujo tyrimas. Atsargiai skirti pacientams, kuriems nustatytas kepenų nepakankamumas (kai bilirubino kiekis > 2 kartus viršija viršutinę normos ribą [VNR]; transaminazės kiekis > 5 kartus viršija VNR). ONIVYDE pegylated liposomal reikia skirti atsargiai kartu su kitais hepatotoksinais vaistinėmis preparatais, ypač pacientams, kuriems jau pasireiškė kepenų nepakankamumas.

Per mažo svorio pacientai (kūno masės indeksas < 18,5 kg/m²)

NAPOLI-1 metu 5 iš 8 per mažo svorio pacientų pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, dažniausiai kaulų čiulpų slopinimas, o 7 iš 8 pacientų reikėjo keisti dozę, pavyzdžiui ją atidėti, sumažinti arba nutraukti skyrimą. ONIVYDE pegylated liposomal būtina atsargiai skirti pacientams, kurių kūno masės indeksas < 18,5 kg/m².

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra 33,1 mg natrio, tai atitinka 1,65 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Informacija apie vaistinių preparatų sąveiką su ONIVYDE pegylated liposomal nurodyta iš publikuotos mokslinės literatūros apie neliposominį irinotekaną.

Sąveika, turinti įtakos ONIVYDE pegylated liposomal vartojimui

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Pacientams, kartu vartojantiems neliposominį irinotekaną ir fermentą CYP3A4 indukuojantį prieštraukulinį fenitoiną, fenobarbitalį arba karbamazepiną, gerokai sumažėjo irinotekano (AUC sumažėjo 12 % kartu vartojant jonažolę, 57–79 % – fenitoiną, fenobarbitalį arba karbamazepiną) ir SN-38 (AUC sumažėjo 42 % vartojant jonažolę, 36–92 % – fenitoiną, fenobarbitalį arba karbamazepiną) ekspozicija. Todėl ONIVYDE pegylated liposomal vartojant kartu su CYP3A4 induktoriais gali sumažėti sisteminė ONIVYDE pegylated liposomal ekspozicija.

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai ir UGT1A1 inhibitoriai

Pacientams, gydomiems neliposominiu irinotekanu kartu su ketokonazolu, CYP3A4 ir UGT1A1 inhibitoriumi, SN-38 ekspozicija padidėjo 109 %. Todėl ONIVYDE pegylated liposomal vartojant kartu su kitais fermento CYP3A4 inhibitoriais (pvz., greipfrutų sultimis, klaritromicinu, indinaviru, itrakonazolu, lopinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telapreviru, vorikonazolu) gali padidėti ONIVYDE pegylated liposomal sisteminė ekspozicija. Remiantis neliposominio irinotekano ir ketokonazolo sąveika, ONIVYDE pegylated liposomal vartojant kartu su kitais fermento UGT1A1 inhibitoriais (pvz., atazanaviru, gemfibrozilu, indinaviru, regorafenibu) taip pat gali padidėti ONIVYDE pegylated liposomal sisteminė ekspozicija.

Remiantis populiacijos farmakokinetine analize, vartojant ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, ONIVYDE pegylated liposomal farmakokinetinės savybės nesikeičia.

Antineoplazinės medžiagos (įskaitant 5-fluoruracilo provaistą flucitoziną)

Irinotekano nepageidaujamas poveikis (pvz., mielosupresija), gali sustiprėti, jį vartojant su kitomis antineoplazinėmis medžiagomis, kurių nepageidaujamas poveikis panašus.

ONIVYDE pegylated liposomal sąveika su kitais vaistiniais preparatais nežinoma.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija vyrams ir moterims

Vaisingo amžiaus moterys, gydymosi ONIVYDE pegylated liposomal ir bent 7 mėnesius po nutraukimo, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos būdą. Vyrai, gydymiesi ONIVYDE pegylated liposomal ir bent 4 mėnesius po nutraukimo, turi naudoti prezervatyvus.

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie ONIVYDE pegylated liposomal vartojimą nėštumo metu nėra. ONIVYDE pegylated liposomal gali būti žalingas vaisiui, jei vartojamas nėščiosios, nes nustatyta, kad pagrindinė irinotekano sudėtinė dalis turi embriotoksiinį ir teratogeninį poveikį gyvūnams (žr. 5.3 skyrių). Todėl, remiantis irinotekano tyrimų su gyvūnais rezultatais, ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti nėštumo metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei ONIVYDE pegylated liposomal vartojamas nėštumo metu arba jei pacientė gydymo metu pastoja, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar ONIVYDE pegylated liposomal arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo ONIVYDE pegylated liposomal sukiamų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojaus žindomiems kūdikiams ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių). Pacientės neturėtų žindyti kūdikio vieną mėnesį po paskutinės dozės pavartojimo.

Vaisingumas

Nėra jokių duomenų apie ONIVYDE pegylated liposomal poveikį žmonių vaisingumui. Nustatyta, kad neliposominis irinotekanas po kelių kasdienių dozių sukelia gyvūnų vyriškų ir moteriškų lytinių organų atrofiją (žr. 5.3 skyrių). Prieš pradėdant vartoti ONIVYDE pegylated liposomal, apsvarstykite galimybę patarti pacientams išsaugoti lytines ląsteles.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ONIVYDE pegylated liposomal gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Gdomi pacientai turėtų atsargiai vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5-fluorouracilu ir leukovorinu (NALIRIFOX):

Apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, susijusias su ONIVYDE pegylated liposomal vartojimu, pranešta 370 pacientų, kurie buvo gydomi kartu skiriant oksaliplatiną/5-FU/LV ir kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija metastazavusiai kasos adenokarcinomai gydyti.

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos (dažnis $\geq 20\%$) buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas, nuovargis, astenija, neutropenija, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir anemija. Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 5\%$ 3 ar 4 laipsnio) buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas, nuovargis, astenija, neutropenija, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, anemija ir hipokalemija. Dažniausiai pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$) buvo viduriavimas, pykinimas, vėmimas ir dehidratacija. Vartojant ONIVYDE pegylated liposomal pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymą reikėjo nutraukti visam laikui, atsirado 9,5 % pacientų; dažniausia nepageidaujama reakcija, dėl kurios reikėjo nutraukti gydymą, buvo neutropenija.

ONIVYDE pegylated liposomal dozės sumažinimas dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastingumo vertinimo) taikytas 52,4 % pacientų; dažniausi nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo mažinti dozę ($\geq 5\%$), buvo viduriavimas, pykinimas, neutropenija ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas.

Gydymo ONIVYDE pegylated liposomal sustabdymas dėl nepageidaujamų reiškinių (nepriklausomai nuo priežastingumo vertinimo) taikytas 1,9 % pacientų; dažniausi nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių reikėjo sustabdyti gydymą, buvo padidėjęs jautrumas ir su infuzija susijusios reakcijos (pasireiškė 0,5 % pacientų).

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5-fluorouracilu ir leukovorinu

Apie toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas, susijusias su ONIVYDE pegylated liposomal vartojimu, pranešta 264 metastazavusia kasos adenokarcinoma sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi po ligos progresavimo taikant gemcitabinu pagrįstą terapiją.

Dažniausiai pasireiškiančios ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV sukeltos nepageidaujamos reakcijos (dažnis $\geq 20\%$) buvo: viduriavimas, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs apetitas, neutropenija, nuovargis, astenija, anemija, stomatitas ir karščiavimas. Dažniausiai pasireiškiosios sunkios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 2\%$) gydant ONIVYDE pegylated liposomal buvo viduriavimas, vėmimas, febrilinė neutropenija, pykinimas, karščiavimas, sepsis, dehidratacija, septinis šokas, plaučių uždegimas, ūmus inkstų nepakankamumas ir trombocitopenija.

Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, dažnis ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV grupėje buvo 11 %.

Dažniausiai nurodytos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje buvo infekcija ir viduriavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos tyrimų duomenimis ir ONIVYDE pegylated liposomal poregistracinio stebėjimo patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos, kurios gali pasireikšti gydant ONIVYDE pegylated liposomal, išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį, suskirstytą į kategorijas (4 lentelė). Kiekvienoje organų sistemų klasėje ir dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$)* ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta skiriant gydymą ONIVYDE pegylated liposomal

Organų sistemų klasė Dažnis*	Vartojant kartu su oksaliplatina/5-FU/LV (NAPOLI-3)	Vartojant kartu su 5-FU/LV (NAPOLI-1 ir patirtis po pateikimo į rinką)
Infekcijos ir infestacijos		
Dažnas	Sepsis, šlapimo takų infekcija, <i>Candida</i> sukelta infekcija, nazofaringitas	Septinis šokas, sepsis, pneumonija, febrilinė neutropenija, gastroenteritas, burnos kandidozė
Nedažnas	Divertikulitas, pneumonija, išangės abscesas, karščiavimu pasireiškianti infekcija, gastroenteritas, gleivinės infekcija, burnos grybelinė infekcija, <i>Clostridium difficile</i> infekcija, konjunktyvitas, furunkulas, paprastoji pūslelinė (<i>herpes simplex</i>), laringitas, periodontitas, pustulinis bėrimas, sinusitas, dantų infekcija, vulvos ir makšties grybelinė infekcija	Tulžies pūslės sepsis
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)		
Nedažnas	Perinavikinė edema	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	Anaemija, neutropenija, trombocitopenija	Neutropenija, leukopenija, anemija, trombocitopenija
Dažnas	Febrilinė neutropenia, leukopenija, limfopenija	Limfopenija
Nedažnas	Pancitopenija, hemolizinė anemija	
Imuninės sistemos sutrikimai		
Nedažnas	Padidėjęs jautrumas	Padidėjęs jautrumas
Dažnis nežinomas		Anafilaksinės/anafilaktoidinės reakcijos, angioneurozinė edema
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažnas	Hipokalemija, sumažėjęs apetitas	Hipokalemija, hipomagnezemija,

		dehidratacija, sumažėjęs apetitas
Dažnas	Dehidratacija, hiponatremija, hipofosfatemija, hipomagnezemija, hipoalbuminemia, hipokalcemija	Hipoglikemija, hiponatremija, hipofosfatemija
Nedažnas	Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, hiperkalcemija, ląstelių žūtis, hipochloremija, podagra, hiperglikemija, hiperkalemija, geležies trūkumas, nepakankama mityba	
Psichikos sutrikimai		
Dažnas		Nemiga
Nedažnas	Nemiga, sumišimu pasireiškianti būklė, depresija, neurozė	
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	Periferinė neuropatija, disgeuzija, parestezija	Svaigulys
Dažnas	Tremoras, neurotoksinis poveikis, dizestezija, cholinerginis sindromas, galvos skausmas, svaigulys	Cholinerginis sindromas, disgeuzija
Nedažnas	Traukuliai, kraujavimas į smegenis, smegenų išemija, išeminis insultas, anosmija, ageuzija, pusiausvyros sutrikimas, hiperosmija, hipoestezija, intelekto sutrikimas, letargija, atminties sutrikimas, presinkopė, sinkopė, praeinantis išemijos priepuolis	
Akių sutrikimai		
Dažnas	Matomo vaizdo neryškumas	
Nedažnas	Akies dirginimas, regos aštrumo sumažėjimas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		
Nedažnas	Svaigimas (<i>vertigo</i>)	
Širdies sutrikimai		
Dažnas	Tachikardija	Hipotenzija
Nedažnas	Krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas, širdies plakimai	
Kraujagyslių sutrikimai		
Dažnas	Hipotenzija, tromboembolijos reiškiniai	Plaučių embolija, tromboembolijos reiškiniai
Nedažnas	Hipertenzija, periferinis vėsumas, hematoma, flebitas	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Dažnas	Plaučių embolija, žagsėjimas, dusulys, kraujavimas iš nosies	Dusulys, disfonija
Nedažnas	Burnos ir ryklės skausmas, kosulys, hiperoksija, nosies uždegimas, atelektazė, disfonija, pneumonitas	Hipoksija, intersticinė plaučių liga (įskaitant pneumonitą)
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažnas	Viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas / diskomfortas, stomatitas	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, stomatitas
Dažnas	Kolitas, enterokolitas, vidurių užkietėjimas, burnos džiūvimas, dujų kaupimasis žarnyne, pilvo tempimas, dispepsija, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, disfagija	Kolitas, hemorojus
Nedažnas	Toksinis poveikis virškinimo traktui, dvylikapirštės žarnos nepraeinamumas, su išange susijęs išmatų nelaikymas, aftinė opa, burnos dizestezija, burnos	Ezofagitas, proktitas

	skausmas, liežuvio sutrikimas, išangės įplėša, kampinis cheilitas, apsunkintas tuštinimasis, burnos parestezija, dantų ėduonis, atsirūgimas, skrandžio sutrikimas, gastritas, dantėnų sutrikimas, dantėnų skausmas, kraujavimas iš tiesiosios žarnos ar išangės, dantų hiperestezija, paralyžinis žarnyno nepraeinamumas, lūpų patinimas, burnos išopėjimas, stemplės spazmas, periodonto liga, kraujavimas iš tiesiosios žarnos	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Dažnas	Hiperbilirubinemija	Hipoalbuminemija
Nedažnas	Cholangitas, toksinis hepatitas, cholestazė, kepenų citolizė	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažnas	Alopecija	Alopecija
Dažnas	Sausa oda, delnų ir padų eritrodisezijos sindromas, išbėrimas, odos hiperpigmentacija	Niežėjimas
Nedažnas	Niežėjimas, hiperhidrozė, pūslinis dermatitas, išplitęs ekfoliacinis dermatitas, eritema, toksinis poveikis nagams, papulės, petechijos, psoriazė, odos jautrumas, odos lupimasis, odos pažeidimas, teleangiektazija, dilgėlinė	Dilgėlinė, išbėrimas, nagų spalvos pakitimas
Dažnis nežinomas		Eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Dažnas	Raumenų silpnumas, mialgija, raumenų spazmai	
Nedažnas	Artralgija, nugaros skausmas, kaulų skausmas, galūnių skausmas, poliartritas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		
Dažnas	Ūminis inkstų pažeidimas	Ūminis inkstų nepakankamumas
Nedažnas	Inkstų funkcijos sutrikimas, inkstų nepakankamumas, dizurija, proteinurija	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		
Nedažnas	Vulvos ir makšties sausumas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažnas	Astenija, gleivinės uždegimas	Karščiavimas, periferinė edema, gleivinės uždegimas, astenija
Dažnas	Karščiavimas, edema, šaltkrėtis	Su infuzija susijusi reakcija, edema
Nedažnas	Bloga savijauta, bendrosios fizinės sveikatos pablogėjimas, uždegimas, daugelio organų disfunkcijos sindromas, į gripą panaši liga, su širdimi nesusijęs krūtinės skausmas, pažastų skausmas, krūtinės skausmas, hipotermija, skausmas, veido patinimas, temperatūros netoleravimas, kserozė	
Tyrimai		
Labai dažnas	Kūno svorio sumažėjimas	Kūno svorio sumažėjimas
Dažnas	Padidėjęs transaminazių (alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas ir aspartato aminotransferazės (AST)) aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas, padidėjęs gama-glutamiltansferazės aktyvumas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Padidėjusi bilirubino koncentracija, padidėjęs transaminazių (ALT ir AST) aktyvumas, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis

Nedažnas	Padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis, sumažėjusi bendroji baltymų koncentracija, sumažėjęs kreatinino inkstų klirensas, pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje, padidėjęs monocitų skaičius, padidėjusi troponino I koncentracija	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija	

* Retai pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis per tyrimą NAPOLI-1 negalėjo būti įvertintas dėl mažos imties.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kaulų čiulpu slopinimas

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

Mirtini reiškiniai buvo febrilinė neutropenija ar pancitopenija (kiekvienas reiškinys pasireiškė 0,3 % pacientų NALIRIFOX grupėje).

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

Kaulų čiulpu slopinimas (neutropenija / leukopenija, trombocitopenija ir anemija) dažniau pasireiškė ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje, palyginti su 5-FU / LV kontroline grupe.

Neutropenija, leukopenija

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

3 ar 4 laipsnio leukopenija pasireiškė 0,8 % NALIRIFOX grupės pacientų.

NAPOLI-3 (ONIVYDE pegylated liposomal, vartotas kartu su oksaliplatina/5-FU/LV (NALIRIFOX), lygintas su gemcitabinu, vartotu kartu su nab-paklitakseliu (Gem+NabP)) saugumo duomenys parodė didesnę neutropenijos dažnį Gem+NabP grupėje. 3 ar 4 laipsnio neutropenija, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas ir febrilinė neutropenija pasireiškė atitinkamai 14,1 %, 9,7 % ir 1,9 % NALIRIFOX grupės pacientų.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

Neutropenija / leukopenija buvo labiausiai pastebimas svarbus hematologinis toksinis poveikis. 3 ar aukštesnio laipsnio neutropenija dažniau pasireiškė ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV gydytiems pacientams (27,4 %), palyginti su 5-FU / LV gydytais pacientais (1,5 %). Neutropeninis karščiavimas / sepsis dažniau pasireiškė ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje (4 pacientams (3,4 %), palyginti su 5-FU / LV kontroline grupe (1 pacientui (0,7 %)). Laiko, kol bus pasiektas ≥ 3 laipsnio neutropenijos mažiausias rodmuo, mediana yra 23 (intervalas nuo 8 iki 104) dienos po pirmosios gydymo ONIVYDE pegylated liposomal dozės.

Trombocitopenija

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

3 ar 4 laipsnio trombocitopenija pasireiškė 0,5 % NALIRIFOX grupės pacientų.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

3 ar aukštesnio laipsnio trombocitopenija pasireiškė 2,6 % pacientų, gydytų ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, ir 0 % pacientų, gydytų 5-FU / LV.

Anemija

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

3 ar 4 laipsnio anemija pasireiškė 7,3 % NALIRIFOX grupės pacientų.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

3 ar aukštesnio laipsnio anemija pasireiškė 10,3 % ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV gydytų pacientų, ir 6,7 % 5-FU / LV gydytų pacientų.

Ūminis inkstų nepakankamumas

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-3 tyrime inkstų funkcijos sutrikimas p NALIRIFOX grupėje pasireiškė 0,3 % pacientų ir buvo 3 arba 4 laipsnio, inkstų nepakankamumas (1–4 laipsnio) pasireiškė 0,5 % pacientų (iš jų 0,3 % sutrikimas buvo 3 arba 4 laipsnio), ūminis inkstų pažeidimas (1–4 laipsnio) pasireiškė 1,1 % pacientų (iš jų 0,8 % buvo 3 arba 4 laipsnio). NALIRIFOX grupėje 1–4 laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas nustatytas 1,4 % pacientų, iš jų 0,3 % sutrikimas buvo 3 arba 4 laipsnio, kreatinino inkstų klirensas sumažėjimas nustatytas 0,3 % pacientų, kuriems pasireiškė 1 arba 2 laipsnio sutrikimas. NALIRIFOX grupėje buvo vienas (0,3 %) inkstų nepakankamumo atvejis, kuris baigėsi paciento mirtimi.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-1 metu pasitaikė inkstų funkcijos sutrikimo ir ūmaus inkstų nepakankamumo atvejų, paprastai pacientams, kurių kraujo tūris sumažėjo nuo pykinimo / vėmimo ir (arba) viduriavimo. Ūmus inkstų nepakankamumas nustatytas 6 pacientams iš 117 (5,1 %) ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje.

Viduriavimas ir susijusios nepageidaujamos reakcijos

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-3 saugumo duomenys parodė didesnę viduriavimo dažnį (tiek bet kokio laipsnio, tiek 3 ar 4 laipsnio) NALIRIFOX grupėje. NALIRIFOX grupėje 1–4 laipsnio viduriavimas pasireiškė 64,3 % pacientų, 3 ar 4 laipsnio viduriavimas pasireiškė 19,5 % pacientų. NALIRIFOX grupės pacientams pasireiškė tokios cholinerginės reakcijos kaip rinitas, rinorėja, seilių hipersekrecija, paraudimas, karščio pylimas ir padidėjęs ašarojimas.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-1 metu 3 arba 4 laipsnio viduriavimas pasireiškė 12,8 % pacientų, vartojusių ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV. Pacientams, kuriems pasireiškia uždelstas viduriavimas, vidutinis laikas iki uždelsto viduriavimo pradžios buvo 8 dienos nuo ankstesnės ONIVYDE pegylated liposomal dozės. Gali pasireikšti ankstyvas viduriavimas, paprastai prasidedantis per ≤ 24 valandas po dozės suleidimo, jis paprastai būna laikinas. Ankstyvas viduriavimas taip pat gali pasireikšti kartu su cholinerginio sindromo simptomais, pvz., rinitu, pagausėjusiu seilių išskyrimu, paraudimu, prakaitavimu, bradikardija, mioze ir hiperperistaltika, įskaitant pilvo spazmus. Ankstyvas viduriavimas pasireiškė 29,9 % pacientų, o cholinerginio sindromo reiškiniai – 3,4 % pacientų, vartojusių ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Reakcijos į infuziją

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatina, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-3 metu su infuzija susijusių reakcijų atsirado 1,4 % NALIRIFOX grupės pacientų. Visi reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo (1 arba 2 laipsnio).

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-1 metu ūmios reakcijos į infuziją pasireiškė 6,8 % pacientų ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje.

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Apskritai, didelių saugumo skirtumų ≥ 65 metų ir < 65 metų pacientų grupėse nenustatyta.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su oksaliplatinu, 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-3 tyrime tiriamųjų amžiaus mediana buvo 65 metai (nuo 20 iki 85 metų), 50,1 % pacientų buvo ne jaunesni kaip 65 metų, o 6,9 % pacientų buvo 75 metų ir vyresni. Saugumo duomenys pagal amžiaus grupes atitiko NALIRIFOX grupės visos populiacijos duomenis.

ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5 fluorouracilu ir leukovorinu

NAPOLI-1 tyrime ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV vartojusiųjų grupėje pastebėtas didesnis nutraukimų dažnis ≥ 65 metų pacientų grupėje, palyginti su < 65 metų pacientais (atitinkamai 14,8 % palyginti su 7,9 %), o kai kurias atvejais nepageidaujamos reakcijos buvo negrįžtamos. 3 laipsnio ar sunkesnės gydymo sukeltos nepageidaujamos reakcijos buvo dažnesnės < 65 metų pacientų grupėje (84,1 % ir 50,8 %), palyginti su ≥ 65 metų pacientais (68,5 % ir 44,4 %). Tačiau > 75 metų pacientams (n=12) dažniau pasireiškė sunkios nepageidaujamos reakcijos, reikėjo atidėti ar nutraukti dozės skyrimą, palyginti su ≤ 75 metų pacientais (n=105), kasos adenokarcinomos tyrimo metu gydytais ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV deriniu.

Azijiečių populiacija

NAPOLI 1 tyrime, palyginti su baltaodžiais, azijiečiams pacientams rečiau pasireiškė viduriavimas [≥ 3 laipsnio viduriavimas pasireiškė 14 iš 73 (19,2 %) baltaodžių ir 1 iš 33 (3,3 %) azijiečių], tačiau jiems dažniau pasireiškė neutropenija ir ji buvo sunkesnė. Iš pacientų, vartojusių ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, ≥ 3 laipsnio neutropenija dažniau pasireiškė azijiečiams (18 iš 33 (55 %), palyginti su baltaodžiais (13 iš 73 (18 %)). Neutropeninis karščiavimas / neutropeninis sepsis nustatytas 6 % azijiečių pacientų, palyginti su 1 % baltaodžių pacientų. Šie duomenys sutampa su populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, pagal kuriuos azijiečiams, palyginti su baltaodžiais, teko mažesnė irinotekano ekspozicija ir didesnė jo aktyviojo metabolito SN-38 ekspozicija.

Pacientai, sergantys kepenų nepakankamumu

Klinikinių tyrimų metu neliposominės irinotekano formas skiriant kas savaitę, pacientams, kurių pradinė bendra bilirubino koncentracija serume buvo nedaug padidėjusi (1,0–2,0 mg/dl), po pirmo ciklo 3 arba 4 laipsnio neutropenijos tikimybė buvo žymiai didesnė nei tiems, kurių bilirubino koncentracija buvo mažesnė nei 1,0 mg/dl.

UGT1A1 alelinį geną turintys pacientai

Asmenims, kuriems nustatytas 7/7 homozigotinis UGT1A1*28 alelinis genas, kyla didesnė neutropenijos rizika vartojant neliposominį irinotekaną. NAPOLI-1 tyrime ≥ 3 laipsnio neutropenijos pasireiškimo dažnis šiems pacientams (2 iš 7 (28,6 %)) buvo panašus į pacientams, kuriems nenustatytas homozigotinis UGT1A1*28 alelinis genas ir kuriems pradinė leista ONIVYDE pegylated liposomal dozė buvo 70 mg/m^2 (30 iš 110 (27,3 %)) (žr. 5.1 skyrių). NAPOLI-3 tyrime tokie duomenys nebuvo vertinami.

Per mažo svorio pacientai (kūno masės indeksas $< 18,5 \text{ kg/m}^2$)

NAPOLI-1 tyrime 5 iš 8 per mažo svorio pacientų pasireiškė 3 arba 4 laipsnio nepageidaujama reakcija, dažniausiai kaulų čiulpų slopinimas, o 7 iš 8 pacientų buvo reikalingas dozės keitimas, pavyzdžiui, atidėjimas, sumažinimas arba nutraukimas (žr. 4.4 skyrių). NAPOLI-3 tyrime tokie duomenys nebuvo vertinami.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus, ONIVYDE pegylated liposomal buvo skiriamas 210 mg/m² dydžio dozėmis įvairiomis vėžio formomis sergantiems pacientams. Šiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į pasireiškusias vartojant rekomenduojamą dozę rekomenduojamu režimu.

Gauta pranešimų apie neliposominio irinotekano perdozavimą esant maždaug dvigubai didesnei dozei nei rekomenduojama terapinė irinotekano dozė, o tai gali būti mirtina. Svarbiausia nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta, buvo sunki neutropenija ir sunkus viduriavimas.

ONIVYDE pegylated liposomal perdozavimą gydantys vaistai nežinomi. Reikia pradėti maksimalų palaikomąjį gydymą siekiant išvengti dehidratacijos dėl viduriavimo ir gydyti infekcinių ligų komplikacijas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – topoizomerazės 1 (TOP1) inhibitoriai, ATC kodas – L01CE02.

Veikimo mechanizmas

ONIVYDE pegylated liposomal veikioji medžiaga yra irinotekanas (topoizomerazės I inhibitorius) inkapsuluotas dvisluoksneje lipidų pūslelėje arba liposomoje.

Irinotekanas yra kamptotecino derivatas. Kamptotecinai veikia kaip specifiniai fermento DNR topoizomerazės I inhibitoriai. Irinotekanas ir jo veiklusis metabolitas SN-38 laikinai jungiasi su topoizomerazės I DNR kompleksu ir sukelia vienos grandinės DNR pažeidimų, kurie blokuoja DNR replikacijos atšaką ir sukelia citotoksinį poveikį. Karboksilesterazė irinotekaną metabolizuoja į SN-38. SN-38 yra maždaug 1000 kartų stipresnis už irinotekaną kaip topoizomerazės I, išgrynintos ir žmogaus ir graužikų navikų ląstelių linijų, inhibitorius.

Farmakodinaminis poveikis

Modeliuose su gyvūnais nustatyta, kad ONIVYDE pegylated liposomal padidina irinotekano lygį plazmoje ir pailgina veikliojo metabolito SN-38 ekspoziciją auglio vietoje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

NAPOLI-3:

Kartu su oksaliplatina, 5-fluorouracilu ir leukovorinu vartojamo ONIVYDE pegylated liposomal (NALIRIFOX) saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atsitiktinių imčių, daugiacentriame, atvirame, aktyviai kontroliuotame tyrime (NAPOLI-3), į kurį buvo įtraukti 770 pacientų, kurie sirgo metastazavusia kasos adenokarcinoma ir kurių metastazavusi liga anksčiau nebuvo gydyta chemoterapija. Priskyrimas atsitiktinėms imtims buvo stratifikuotas pagal regioną, metastazes kepenyse ir ECOG funkcinę būklę. Pacientai buvo suskirstyti į atsitiktines imtis (1:1) ir priskirti vienai iš toliau nurodytų gydymo grupių.

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² dozė infuzuojama į veną per 90 minučių; po to atliekama oksaliplatinos 60 mg/m² dozės intraveninė infuzija, trunkanti 120 minučių, po jos atliekama leukovorino 400 mg/m² dozės intraveninė infuzija, trunkanti 30 minučių, o po jos – 5-FU 2 400 mg/m² dozės intraveninė infuzija, trunkanti 46 valandas. Tokia schema yra skiriama kas 2 savaites.

Gem+NabP: Nab-paklitakselio 125 mg/m² dozė infuzuojama į veną per 35 minutes, po to atliekama gemcitabino 1000 mg/m² dozės intraveninė infuzija, trunkanti 30 minučių, 1, 8 ir 15 kiekvieno 28 dienų ciklo dienomis.

Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28, gydymas ONIVYDE pegylated liposomal buvo pradėdamas ta pačia doze (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) ir tokie pacientai buvo atidžiai stebimi dėl saugumo.

Gydymas buvo tęsiamas tol, kol remiantis RECIST V1.1 buvo nustatomas ligos progresavimas arba pasireikšdavo nepriimtinas toksinis poveikis. Naviko būklės vertinimas buvo atliekamas tyrimo pradžioje ir po to kas 8 savaites, remiantis tyrėjo įvertinimu pagal RECIST V1.1.

Pagrindinės veiksmingumo vertinimasios baigtys buvo bendras išgyvenamumas (BI), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ir objektyvaus atsako dažnis (OAD).

Pradiniai demografiniai duomenys ir pacientų charakteristikos: amžiaus mediana – 65 metai (intervalas: 20–85 metai); 50 % pacientų buvo 65 metų amžiaus arba vyresni; 56 % buvo vyrai; 83 % – baltaodžiai; 5 % – azijiečiai; 3 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai; 43 % pacientų ECOG funkcinė būklė buvo 0, o 57 % – 1; 87 % pacientų turėjo metastazių kepenyse.

NAPOLI-3 rezultatai parodė statistiškai reikšmingą BI ir IBLP pagerėjimą NALIRIFOX grupėje, palyginti su Gem+NabP grupe, kaip nurodyta pirminiame statistinės analizės plane pateiktame sluoksnių apibrėžime. Galutinės analizės metu NALIRIFOX grupės pacientų BI mediana buvo 11,1 mėnesio (95 % PI: 10,0, 12,1; RS 0,84 (95 % PI: 0,71, 0,99); p = 0,04), o Gem+NabP grupės pacientų – 9,2 mėnesio (95 % PI: 8,3, 10,6). Atnaujinti BI analizės rezultatai yra apibendrinti 5 lentelėje ir 1 paveiksle (BI).

5 lentelė. Veiksmingumo duomenys, gauti NAPOLI-3 klinikinio tyrimo metu

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem+NabP (N = 387)
Atnaujintas bendrasis išgyvenamumas, duomenų rinkimo pabaigos data = 2023 m. spalio 3 d.		
Mirčių skaičius, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Bendrojo išgyvenamumo mediana (mėnesiai)	11,1	9,2
(95 % PI)	(10,0, 12,1)	(8,3, 10,6)
Rizikos santykis (95 % PI) *	0,85 (0,73, 0,99)	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo, duomenų rinkimo pabaigos data = 2022 m. liepos 23 d.**		
Mirtis arba ligos progresavimas, n (%)	249 (65)	259 (67)
Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (mėnesiai)	7,4	5,6
(95 % PI)	(6,0, 7,7)	(5,3, 5,8)
Rizikos santykis (95 % PI) *	0,70 (0,59, 0,84)	
p vertė †	0,0001	
Objektyvaus atsako dažnis, duomenų rinkimo pabaigos data = 2022 m. liepos 23 d.		
OAD (95 % PI)	41,8 (36,8, 46,9)	36,2 (31,4, 41,2)
VA, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
DA, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +oksaliplatina/5-fluorouracilas/leukovorinas;

Gem+NabP=gemcitabinas+nab-paklitakselis

* Remiantis stratifikuotu Cox proporcinės rizikos modeliu pagal pradinę ECOG funkcinę būklę, regioną (Šiaurės Amerika, Rytų Azija ir likęs pasaulis) ir metastazes kepenyse

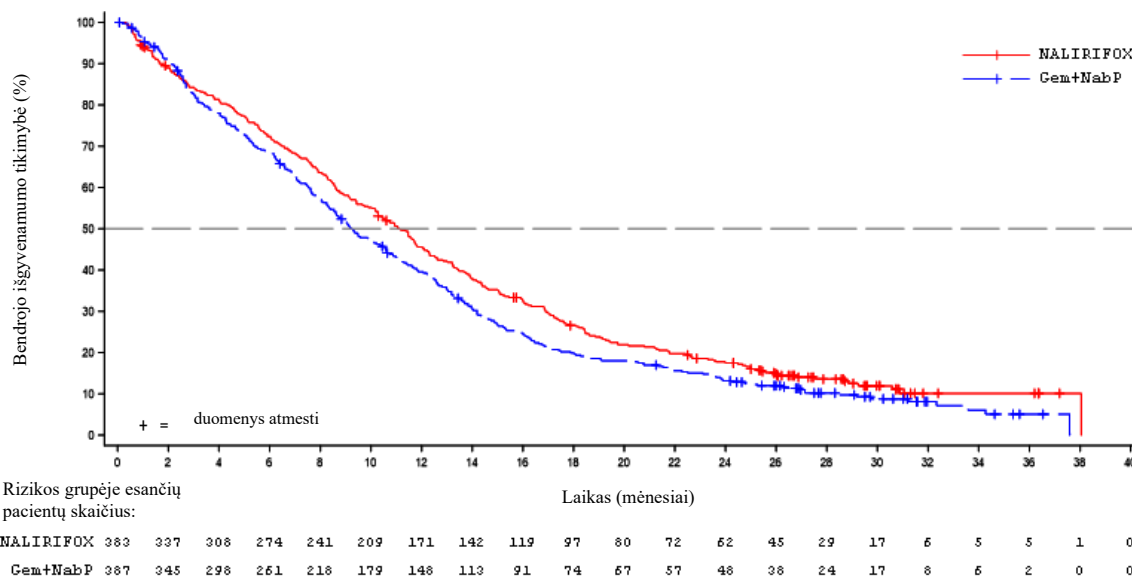
** Pacientų duomenys buvo atmetami, kai buvo pradėtas vėlesnis vėžio gydymas arba buvo atšauktas sutikimas dalyvauti tyrime arba nutrūko tolesnis stebėjimas arba jei nebuvo atlikti 2 iš eilės naviko vertinimai, ir pacientai buvo stebimi iki ligos progresavimo arba mirties

† Remiantis stratifikuotu *log-rank* testu

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem+NabP (N = 387)
--	-------------------------------	------------------------------

Santrumpos: VR = visiškasis atsakas, DA = dalinis atsakas; PI = pasikliautinimo intervalas

1 paveikslas. Atnaujinto bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė, duomenų rinkimo pabaigos data = 2023 m. spalio 3 d., NAPOLI-3



NAPOLI-1:

ONIVYDE pegylated liposomal saugumas ir veiksmingumas tirti atliekant tarptautinį, atsitiktinių imčių, atvirąjį, kontroliuojamą klinikinį tyrimą (NAPOLI-1), per kurį tirti du pacientų, sergančių metastazavusia kasos adenokarcinoma, kuriems nustatytas ligos progresavimas po gydymo gemcitabinu, gydymo režimai. Klinikinio tyrimo metu buvo siekiama įvertinti atskirai vartojamo ONIVYDE pegylated liposomal arba ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV derinio veiksmingumą ir saugumą palyginti su aktyvia kontroline grupe, vartojusia 5-FU/LV.

Pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV, kas 2 savaites buvo atliekama ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² infuzija į veną, trunkanti 90 minučių, tada į veną 30 minučių infuzuota LV 400 mg/m², o tada į veną 46 valandas infuzuota 5-FU 2 400 mg/m². Pacientams, kuriems nustatytas homozigotinis alelinis genas UGT1A1*28, skirta mažesnė pradinė ONIVYDE pegylated liposomal dozė (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti 5-FU / LV, 6 savaitėlių ciklo 1, 8, 15 ir 22 dienomis buvo atliekama 200 mg/m² leukovorino infuzija į veną, trunkanti 30 minučių, tada 2 000 mg/m² 5-FU infuzija į veną, trunkanti 24 valandas. Pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti tik ONIVYDE pegylated liposomal, kas 3 savaites buvo atliekama 100 mg/m² dozės infuzija į veną, trunkanti 90 minučių.

Pagrindiniai klinikinio tyrimo NAPOLI-1 pacientų, sergančių metastazavusia kasos adenokarcinoma, atrankos kriterijai buvo auglio stadija pagal Karnofskio skalę (KPS) ≥ 70, normali bilirubino koncentracija, transaminazės aktyvumas ≤ 2,5 karto didesnis už VNR arba ≤ 5 kartus didesnis už VNR pacientams, turintiems metastazių kepenyse, ir albumino koncentracija ≥ 3,0 g/dl.

Iš viso 417 pacientų buvo atsitiktinai suskirstyti į ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupę (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal monoterapijos grupę (N = 151) ir 5-FU / LV grupę (N = 149). Pacientų demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos pradedant gydymą skirtingose tyrimo grupėse buvo labai panašios.

Ketinio gydyti (visos atsitiktinai atrinktos) populiacijos vidutinis amžius buvo 63 metai (intervalas 31–87 metai), 57 % buvo vyrai, 61 % buvo baltaodžiai ir 33 % buvo azijiečiai. Vidutinė 55 % pacientų pradinė albumino koncentracija buvo 3,6 g/dl, o pradinė KPS vertė buvo 90–100. Ligos charakteristikos: 68 % pacientai turėjo metastazių kepenyse, 31 % – plaučiuose; 12 % pacientų metastazės negydytos, 56 % pacientų metastazės gydytos 1 kartą, 32 % pacientų metastazės gydytos 2 ar daugiau kartų.

Pacientai buvo gydomi, kol liga pradėjo progresuoti arba toksinis poveikis tapo nepriimtinas. Pagrindinis poveikio vertinimo kriterijus buvo bendro išgyvenamumo (BI) dažnis. Papildomi poveikio vertinimo kriterijai buvo išgyvenamumas neprogresuojant ligai (angl. Progression Free Survival, PFS) ir objektyvaus atsako dažnis (angl. Objective Response Rate, ORR). Rezultatai pateikiami 6 lentelėje. Bendras išgyvenamumas pavaizduotas 2 pav.

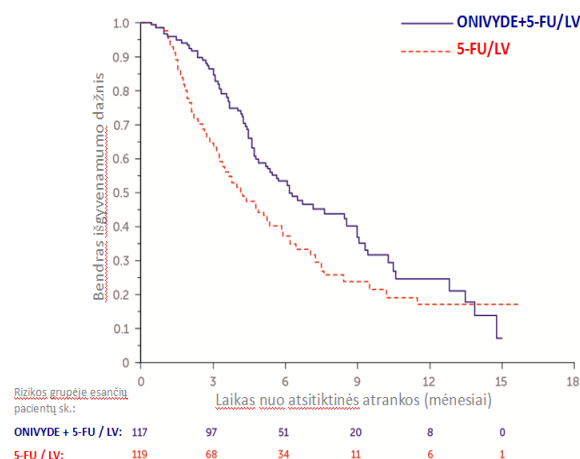
6 lentelė. Veiksmingumo duomenys, gauti NAPOLI-1 klinikinio tyrimo metu

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV (N = 117)	5-FU / LV (N = 119)
Bendras išgyvenamumas¹		
Mirčių skaičius, n (%)	75 (64)	80 (67)
Vidutinis BI (mėnesiai)	6,1	4,2
(95 % Pasikliautinis Intervalas (PI))	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Rizikos santykis (95 % PI) ³	0,67 (0,49–0,92)	
„p“ vertė ⁴	0,0122	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^{1,2}		
Mirtis arba ligos progresavimas, n (%)	83 (71)	92 (77)
Vidutinis IBLP (mėnesiai)	3,1	1,5
(95 % PI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Rizikos santykis (95 % PI) ³	0,56 (0,41–0,75)	
„p“ vertė ⁴	0,0001	
Objektyvus atsako dažnis²		
N	19	1
OAD (%)	16,2	0,8
Dažnio 95 % PI ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Dažnio skirtumas (95 % PI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
„p“ vertė ⁶	< 0,0001	

- 1 Mediana yra Kaplan-Meier vidutinės išgyvenamumo trukmės rodiklis
- 2 Pagal RECIST gaires, 1.1 vers.
- 3 Cox modelio analizė
- 4 Nestratifikuotas logaritminio rango testas
- 5 Pagal normalųjį aproksimavimą
- 6 Fišerio tikslusis testas

Sutrumpinimai: 5-FU / LV = 5-fluorouracilas / leukovorinas; PI = pasikliautinumo intervalas

2 paveikslas. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė, NAPOLI-1



ONIVYDE pegylated liposomal nauda nedideliam skaičiui pacientų, anksčiau vartojusių neliposominį irinotekaną, neįrodyta.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti ONIVYDE pegylated liposomal tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, susijusius su kasos vėžio gydymu (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Irinotekano įvilkinimas į liposomas pailgina cirkuliacijos trukmę ir apriboja paskirstymą, palyginti su neliposominiu irinotekanu.

Bendro irinotekano ir bendro SN-38 plazmos farmakokinetinės savybės vertintos vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems ONIVYDE pegylated liposomal kaip viena medžiaga arba chemoterapijos derinio dalimi dozėms esant 35–1550 mg/m² dydžio; vertinti 1058 vėžiu sergančių pacientų duomenys, taikyta populiacinė farmakokinetikos analizė. Viso irinotekano ir SN-38 analizių farmakokinetiniai parametrai suleidus ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² dozę (skiriant monoterapijai arba kaip dalį kombinuotosios chemoterapijos) ir 50 mg/m² dozę taikant NALIRIFOX schemą (ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatina/5-FU/LV) nurodyti 7 lentelėje.

7 lentelė. Viso irinotekano ir viso SN-38 geometrinio vidurkio (geometrinio CV) apibendrinimas

Pradinė dozė (mg/m ²)	Aprašomoji statistika	Visas irinotekanas			Visas SN-38	
		C _{max} [µg/ml]	AUC _{SS} [dienos·µg/ml]	t _{1/2} [dienos]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{SS} [dienos·ng/ml]

50*	N	360	360	360	360	360
	Geometrinis vidurkis	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometrinis CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Geometrinis vidurkis	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometrinis CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: plotas po koncentracijos kraujo plazmoje kreive nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai per dvi savaites

t_{1/2}: galutinis pusinės eliminacijos laikas

C_{max} = maksimali koncentracija kraujo plazmoje

CV = variabilumo koeficientas (angl. *coefficient of variation*)

* ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatina/5-FU/leukovorinas (NAPOLI-3)

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

Pasiskirstymas

Liposominio irinotekano tiesioginiais tyrimais nustatyta, kad kraujotakoje 95 % irinotekano lieka į liposomas įvilktas irinotekanas. Nustatyta, kad neliposominio irinotekano pasiskirstymo tūris yra didelis (138 l/m²). ONIVYDE pegylated liposomal pasiskirstymo tūris yra 4 l (duomenys gauti atlikus populiacijos farmakokinetinę analizę), tai reiškia, kad ONIVYDE pegylated liposomal iš esmės apsiriboja kraujagyslių skysčiais.

ONIVYDE pegylated liposomal su plazmos baltymais beveik nesijungia (< 0,44 % viso ONIVYDE pegylated liposomal esančio irinotekano). Neliposominis irinotekanas su plazmos baltymais jungiasi vidutiniškai (30–68 %), o SN-38 su žmogaus plazmos baltymais jungiasi stipriai (apie 95 %).

Biotransformacija

Iš liposomų išlaisvinto irinotekano metabolizmo mechanizmas panašus į neliposominio irinotekano. Irinotekano metabolinę konversiją į aktyvųjį metabolitą SN-38 veikia karboksilesterazės fermentai. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad irinotekanas, SN-38 ir kitas metabolitas aminopentano karboksirūgštis (APC) neslopina citochromo P-450 izofermentų. SN-38 vėliau daugiausia konjuguojamas fermento UDP-gliukuronoziltransferazės 1A1 (UGT1A1) ir taip suformuoja gliukuronido metabolitą. Asmenų, kuriems būdingas genetinis polimorfizmas, organizme UGT1A1 aktyvumas yra mažesnis, o tai lemia fermentų aktyvumo sumažėjimą, pvz., UGT1A1*28 polimorfizmą. Atliekant populiacinę farmakokinetinę analizę, reikšmingo ryšio tarp UGT1A1*28 polimorfizmo (7/7 homozigotinis (8 %), palyginti su ne 7/7 homozigotiniu) ir SN-38 klirenso nenustatyta.

Eliminacija

ONIVYDE pegylated liposomal ir neliposominio irinotekano pasiskirstymas žmonėms nėra visiškai aiškus.

Neliposominio irinotekano su šlapimu išskiriama 11–20 %; SN-38 – < 1 %, o SN-38 gliukuronido – 3 %. Per tulžį ir su šlapimu irinotekano ir jo metabolitų (SN-38 ir SN-38 gliukuronido) per 48 val. po neliposominio irinotekano infuzijos dviem pacientams bendrai išskirta maždaug nuo 25 % (100 mg/m²) iki 50 % (300 mg/m²).

Inkstų nepakankamumas

Specialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, sergančiais inkstų nepakankamumu, neatlikta. Nebuvo nustatyta, kad kreatinino klirensas yra reikšmingas SN-38 klirenso ko-kintamasis. Pacientų,

sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), duomenų nepakanka siekiant įvertinti jo poveikį farmakokinetikai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų nepakankamumas

Specialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, sergančiais kepenų nepakankamumu, neatlikta. Atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę, nustatyta, kad padidėjusi bilirubino koncentracija buvo susijusi su mažesniu SN-38 klirensu. Bilirubino koncentracija 1,14 mg/dl (95-oji procentilė bendrojoje populiacijoje) lemia 32 % didesnę SN-38 AUC rodmenį, palyginti su bilirubino koncentracijos mediana 0,44 mg/dl (iš 1055 modelyje įvertintų pacientų 54 bilirubino koncentracija buvo \geq 1,14 mg/dl). Duomenų apie pacientus, kurių bilirubino koncentracija buvo > 2,8 mg/dl, nėra. Esant padidėjusiai ALT / AST koncentracijai poveikio viso SN-38 koncentracijai nebuvo. Pacientų, kurių viso bilirubino koncentracija 2 kartus didesnė už VNR, duomenų nėra.

Kitos ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

20–87 metų amžiaus pacientų, iš kurių 11 % ankstesniuose tyrimuose ir 6,9 % NAPOLI-3 tyrime buvo \geq 75 metų amžiaus, populiacijos farmakokinetinės analizės duomenimis, amžius neturi klinikiniu požiūriu reikšmingo poveikio irinotekano ir SN-38 ekspozicijai.

Atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę nustatyta, kad lytis yra reikšmingas ko-kintamasis: irinotekano AUC padidėja 28 %, o kliniškai reikšmingas SN-38 AUC padidėja 32 % moterims, kai neatliekamas koregavimas pagal jokių kitus ko-kintamuosius.

Etninė kilmė

Populiacijos farmakokinetinė analizė rodo, kad azijiečių etninės kilmės tiriamiesiems, palyginti su kitų etninių grupių tiriamaisiais, irinotekano AUC rodmuo yra 32 % mažesnis, o tai yra kliniškai reikšminga.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

NAPOLI-3:

Atlikus ekspozicijos-saugumo analizę, kurios metu daugiausia dėmesio buvo skiriama į NAPOLI-3 tyrimą įtrauktų 360 tiriamųjų, gydytų 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal kartu su 5-FU, LV ir oksaliplatina, duomenims, paaiškėjo, kad didėjant irinotekano ir SN-38 ekspozicijai didėja 3 ir aukštesnio laipsnio viduriavimo arba 3 ir aukštesnio laipsnio neutropenijos tikimybė. Nenustatyta, kad ekspozicijos-veiksmingumo ryšys būtų statistiškai reikšmingas.

NAPOLI-1:

Jungtinės 353 pacientų analizės duomenimis, didesnė SN-38 C_{maks.} koncentracija plazmoje sieta su padidėjusia neutropenijos tikimybe, o didesnė viso irinotekano C_{maks.} koncentracija plazmoje sieta su didesne viduriavimo tikimybe.

NAPOLI-1 tyrime didesnė viso irinotekano SN-38 ekspozicija plazmoje pacientams, buvusiems ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU / LV grupėje siejama su ilgesniu OS ir IBLP bei didesniu OAD (objektyviu atsako dažniu).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant vienos dozės ir kartotinių dozių toksinio poveikio pelėms, žiurkėms ir šunims tyrimą, toksinio poveikio pažeidžiami organai buvo virškinimo traktas ir hematologinė sistema. Poveikio sunkumas buvo susijęs su doze ir laikinas. Nepastebimo nepageidaujamo poveikio lygmuo (NNPL) žiurkėms ir šunims po 18 savaičių leidžiamos 90 min. truncančios ONIVYDE pegylated liposomal infuzijos į veną kas 3 savaites buvo bent 155 mg/m².

Saugumo farmakologinių tyrimų su šunimis duomenimis, ONIVYDE pegylated liposomal neturėjo poveikio širdies ir kraujagyslių, hemodinaminės, elektrokardiografinės arba kvėpavimo sistemų parametrams dozėms esant iki 18 mg/kg arba 360 mg/m². Atliekant kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimus su žiurkėmis nenustatyta su CNS susijusio toksinio poveikio.

Genotoksinis ir kancerogeninis poveikis

Nebuvo atlikta jokių ONIVYDE pegylated liposomal genotoksinio poveikio tyrimų. Nustatyta, kad neliposominis irinotekanas ir SN-38 buvo genotoksiški atliekant *in vitro* chromosomų aberacijos testą su CHO ląstelėmis bei *in vivo* mikrobranduolių tyrimą su pelėmis. Tačiau per kitus irinotekano tyrimus atliekant Ames testą mutageninio poveikio nenustatyta.

Nebuvo atlikta jokių ONIVYDE pegylated liposomal kancerogeninio poveikio tyrimų. Daugiausia 150 mg/m² neliposominio irinotekano 13 savaitių kartą per savaitę gydytoms žiurkėms nenustatyta jokių su gydymu susijusių auglių po gydymo pabaigos praėjus 91 savaitei. Šiomis sąlygomis buvo reikšminga gimdos rago endometriumo stromos polipų ir endometriumo stromos sarkomos paplitimo tiesinė tendencija su doze. Dėl jo veikimo mechanizmo irinotekanas laikomas galimu kancerogenu.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Nebuvo atlikta jokių ONIVYDE pegylated liposomal toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų.

Neliposominis irinotekanas turėjo teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, gavusiems mažesnes nei žmogui skiriamas terapines dozes. Žiurkių jaunikliams, gimusiems gydytiems gyvūnams ir turintiems išorinių anomalijų, nustatytas vaisingumo sumažėjimas. Jis nenustatytas morfologiniu požiūriu normaliems jaunikliams. Nėščioms žiurkėms sumažėjo placentos svoris ir vaisiaus gyvybingumas bei padaugėjo elgesio anomalijų.

Neliposominis irinotekanas po kelių kasdienių atitinkamai 20 mg/kg ir 0,4 mg/kg dozių sukėlė žiurkių ir šunų vyriškųjų lytinių organų atrofiją. Šis poveikis praėjo nutraukus gydymą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Liposomas formuojantys lipidai

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocholinas (DSPC)

Cholesterolis

N-(karbonil-metoksipolietileno glikol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolaminas (MPEG-2000-DSPE)

Kitos pagalbinės medžiagos

Sacharozės oktasulfatas

2- [4- (2-hidroksietil)piperazin-1-yl] etansulfonrūgštis (HEPES buferis)

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

ONIVYDE pegylated liposomal negalima maišyti su kitais vaistiniaisiais preparatais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Praskiedus

Praskiestas infuzinė dispersija išlieka chemiškai ir fiziškai stabili laikant 15 °C –25 °C temperatūroje iki 6 valandų arba šaldytuve (2 °C –8 °C) ne ilgiau kaip 24 valandas.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra vartojamas nedelsiant, už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklinis flakonai, kuriame yra 10 ml koncentrato, su pilku chlorbutilo kamščiu ir aliuminio sandarikliu su nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

ONIVYDE pegylated liposomal yra citotoksinis vaistinis preparatas ir jį ruošiant reikia būti atsargiems. Ruošiant ar leidžiant ONIVYDE pegylated liposomal rekomenduojama mūvėti pirštines, naudoti apsauginius akinius ir dėvėti apsauginius drabužius. Jei dispersija susiliečia su oda, ją reikia nedelsiant ir gausiai plauti muilu ir vandeniu. Jei dispersija susiliečia su gleivine, ją reikia gausiai plauti vandeniu. Kadangi vaistinis preparatas yra citotoksinis, nėščios darbuotojos neturi ruošti ONIVYDE pegylated liposomal .

Dispersijos ruošimas ir vartojimas

ONIVYDE pegylated liposomal tiekiamas kaip sterili 4,3 mg/ml koncentracijos liposominė dispersija ir prieš vartojant ją reikia praskiesti naudojant ne didesnę kaip 21 dydžio adatą. Praskiesti 5 % gliukozės injekciniu tirpalu arba natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad būtų paruošta tinkama ONIVYDE pegylated liposomal dozės dispersija, kurios galutinis tūris praskiedus būtų 500 ml. Praskiestą dispersiją maišyti atsargiai vartant flakoną. Praskiesta dispersija yra skaidri, balkšva ar šiek tiek opalinė ir be matomų dalelių.

Taikant pirmojo pasirinkimo suaugusių metastazavusia kasos adenokarcinoma sergančių pacientų gydymą, ONIVYDE pegylated liposomal reikia vartoti prieš oksaliplatiną, po to vartoti LV, po to – 5-FU. Metastazavusios kasos adenokarcinomos gydymui suaugusiems pacientams, kurių liga progresavo po gemcitabinu pagrįsto gydymo, ONIVYDE pegylated liposomal reikia leisti prieš LV, po jo reikia leisti 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal negalima vartoti kaip boliusinės injekcijos ar nepraskiestos dispersijos.

Ruošiant infuzinę dispersiją reikia laikytis aseptinės technikos taisyklių. ONIVYDE pegylated liposomal skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Siekiant išvengti ekstravazacijos reikia būti atsargiems, o infuzijos vietą reikia stebėti, ar nepasireiškia uždegimo požymių. Jei pasireikštų ekstravazacija, rekomenduojama praplauti infuzijos vietą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir (arba) steriliu vandeniu bei uždėti ledo.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1130/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. spalio 14 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. liepos 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. lapkričio mėn.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.