

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml концентрат за инфузионна дисперсия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един 10 ml флакон с концентрат съдържа 43 mg иринотекан безводна свободна база (irinotecan anhydrous free base) (като иринотекан-захарозофатна сол в пегилирани липозоми).

Един ml концентрат съдържа 4,3 mg иринотекан безводна свободна база (като иринотекан-захарозофатна сол в пегилирани липозоми).

### Помощно вещество с известно действие

Един ml концентрат съдържа 0,144 mmol (3,31 mg) натрий.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионна дисперсия  
Бяла до бледожълта мътна изотонична липозомна дисперсия  
Концентратът е с pH 7,2 и осмолалитет 295 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на метастазирал аденокарцином на панкреаса в комбинация с 5-флуороурацил (5-FU) и левковорин (LV) при възрастни пациенти с прогресия след лечение, основано на гемцитабин.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

ONIVYDE pegylated liposomal трябва да се предписва и прилага на пациенти само от медицински специалисти с опит в употребата на противоракови лекарства.

ONIVYDE pegylated liposomal не е еквивалентен на нелипозомните форми на иринотекан и не е взаимозаменяем с тях.

### Дозировка

ONIVYDE pegylated liposomal, левковорин и 5-флуороурацил трябва да се прилагат последователно. Препоръчителната доза и схема за ONIVYDE pegylated liposomal е 70 mg/m<sup>2</sup> интравенозно в продължение на 90 минути, следвани от 400 mg/m<sup>2</sup> LV интравенозно в продължение на 30 минути, следвани от 2 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU интравенозно в продължение на 46 часа, на всеки 2 седмици. ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага като самостоятелно средство.

При пациенти, за които е известно, че са хомозиготни по алела UGT1A1\*28, трябва да се обмисли намалена начална доза от 50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal (вж. точки 4.8 и 5.1). В случай на поносимост при следващите цикли трябва да се обмисли повишаване на дозата до 70 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal.

### Премедикация

Препоръчва се най-малко 30 минути преди инфузията на ONIVYDE pegylated liposomal пациентите да бъдат премедикирани със стандартни дози дексаметазон (или еквивалентен кортикостероид), заедно с 5-HT<sub>3</sub> антагонист (или друг антиеметик).

### Корекции на дозировката

Всички изменения на дозата трябва да се основават на най-тежката предходна токсичност. Не се налага корекция на дозата LV. При токсичност степен 1 и 2 не се препоръчват изменения на дозата. Корекции на дозата, както е обобщено на таблица 1 и 2, се препоръчват за овладяване на токсичност степен 3 или 4, свързана с ONIVYDE pegylated liposomal.

За пациенти, при които се започва лечение с 50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal и дозата не се повишава до 70 mg/m<sup>2</sup>, се препоръчва дозата да бъде намалена първо на 43 mg/m<sup>2</sup>, а след това на 35 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти, за които се налага допълнително намаляване на дозата, лечението трябва да се прекрати.

При пациенти, за които е известно, че са хомозиготни по алела UGT1A1\*28, и при които няма свързана с лечението токсичност през първия цикъл на лечението (понижена доза 50 mg/m<sup>2</sup>), дозата ONIVYDE pegylated liposomal може да се повиши до общо 70 mg/m<sup>2</sup> при следващите цикли въз основа на индивидуалната поносимост на пациента.

**Таблица 1: Препоръчителни изменения на дозата ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV при токсичност степен 3 – 4 за пациенти, нехомозиготни по UGT1A1\*28**

<b>Степен на токсичност (стойност) според NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Корекция на ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (за пациенти, нехомозиготни по UGT1A1*28)</b>	
<b>Хематологична токсичност</b>		
<b>Неутропения</b>	Не трябва да се започва нов цикъл на лечение, докато абсолютният брой неутрофили не достигне $\geq 1\,500$ клетки/mm <sup>3</sup> .	
<b>Степен 3 или 4 (&lt; 1 000 клетки/mm<sup>3</sup>) или неутропенична треска</b>	<b>Първа проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 50 mg/m <sup>2</sup> . Дозата 5-FU се намалява с 25% (1 800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Втора проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 43 mg/m <sup>2</sup> . Дозата 5-FU се намалява с още 25% (1 350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Трета проява</b>	Лечението се прекратява.
<b>Тромбоцитопения</b> <b>Левкопения</b>	Не трябва да се започва нов цикъл на лечение, докато абсолютният брой тромбоцити не достигне $\geq 100\,000$ тромбоцити/mm <sup>3</sup> . Измененията на дозата поради левкопения и тромбоцитопения се основават на степените на токсичност според NCI CTCAE и са същите като препоръчаните поради неутропения по-горе.	
<b>Нехематологична токсичност<sup>2</sup></b>		
<b>Диария</b>	Не трябва да се започва нов цикъл на лечение, докато диарията не отслабне до степен $\leq 1$ (2 – 3 изхождания/ден повече от честотата преди лечението).	

<b>Степен на токсичност (стойност) според NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Корекция на ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (за пациенти, нехомозиготни по UGT1A1*28)</b>	
<b>Степен 2</b>	Не трябва да се започва нов цикъл на лечение, докато диарията не отслабне до степен ≤ 1 (2 – 3 изхождания/ден повече от честотата преди лечението).	
<b>Степен 3 или 4</b>	<b>Първа проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 50 mg/m <sup>2</sup> . Дозата 5-FU се намалява с 25% (1 800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Втора проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 43 mg/m <sup>2</sup> . Дозата 5-FU се намалява с още 25% (1 350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Трета проява</b>	Лечението се прекратява.
<b><u>Гадене/повръщане</u></b>	Не трябва да се започва нов цикъл на лечение, докато гаденето/повръщането не отслабне до степен ≤ 1 или до изходното ниво.	
<b>Степен 3 или 4 (въпреки антиеметично лечение)</b>	<b>Първа проява</b>	Антиеметичното лечение се оптимизира. Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 50 mg/m <sup>2</sup> .
	<b>Втора проява</b>	Антиеметичното лечение се оптимизира. Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 43 mg/m <sup>2</sup> .
	<b>Трета проява</b>	Лечението се прекратява.
<b><u>Чернодробна, бъбречна, дихателна или друга<sup>2</sup> токсичност</u></b> <b>Степен 3 или 4</b>	Не трябва да се започва нов цикъл на лечение, докато нежеланата реакция не отслабне до степен ≤ 1.	
	<b>Първа проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 50 mg/m <sup>2</sup> . Дозата 5-FU се намалява с 25% (1 800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Втора проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 43 mg/m <sup>2</sup> . Дозата 5-FU се намалява с още 25% (1 350 mg/m <sup>2</sup> ).
<b>Трета проява</b>	Лечението се прекратява.	
<b>Анафилактична реакция</b>	<b>Първа проява</b>	Лечението се прекратява.

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.0

<sup>2</sup> Изключва астения и анорексия. При астения и анорексия степен 3 не се налага корекция на дозата.

**Таблица 2: Препоръчителни изменения на дозата ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV при токсичност степен 3 – 4 за пациенти, хомозиготни по UGT1A1\*28**

<b>Степен на токсичност (стойност) според NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Корекция на ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (за пациенти, хомозиготни по UGT1A1*28) без предходно повишаване<sup>3</sup> до 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Нежелани реакции<sup>2</sup> Степен 3 или 4</b>	Не трябва да се започва нов цикъл на лечение, докато нежеланото събитие не отслабне до степен ≤ 1.	
	<b>Първа проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 43 mg/m <sup>2</sup> . Изменение на дозата 5-FU съгласно таблица 1
	<b>Втора проява</b>	Дозата ONIVYDE pegylated liposomal се намалява на 35 mg/m <sup>2</sup> . Изменение на дозата 5-FU съгласно таблица 1
	<b>Трета проява</b>	Лечението се прекратява.

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт, версия 4.0

<sup>2</sup> Изключва астения и анорексия. При астения и анорексия степен 3 не се налага корекция на дозата.

<sup>3</sup> При повишаване на дозата на ONIVYDE pegylated liposomal до 70 mg/m<sup>2</sup> и ако се понася през следващите цикли, препоръчителните промени на дозата трябва да следват Таблица 1.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Не е провеждано специално проучване с ONIVYDE pegylated liposomal при чернодробно увреждане. Употребата на ONIVYDE pegylated liposomal трябва да се избягва при пациенти с билирубин > 2,0 mg/dl или аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) > 2,5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) или > 5 пъти над ГГН при наличие на чернодробни метастази (вж. точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е провеждано специално проучване с ONIVYDE pegylated liposomal при бъбречно увреждане. Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CLcr < 30 ml/min).

#### *Старческа възраст*

Четиридесет и един процента (41%) от пациентите, лекувани с ONIVYDE pegylated liposomal в клиничната програма, са на ≥ 65 години. Не се препоръчва корекция на дозата.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на ONIVYDE pegylated liposomal при деца и юноши на възраст ≤ 18 години все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

ONIVYDE pegylated liposomal е предназначен за интравенозно приложение. Концентратът трябва да бъде разреден преди приложение и да се въведе като единична интравенозна инфузия в продължение на 90 минути. За повече подробности вижте точка 6.6.

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

ONIVYDE pegylated liposomal е цитотоксичен лекарствен продукт. Препоръчва се използване на ръкавици, очила и предпазно облекло при работа със или приложение на ONIVYDE pegylated liposomal. Бременни жени от персонала не трябва да работят с ONIVYDE pegylated liposomal.

#### **4.3 Противопоказания**

Анамнеза за тежка свръхчувствителност към иринотекан или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Кърмене (вж. точка 4.6).

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общо

ONIVYDE pegylated liposomal представлява липозомна форма на иринотекан с фармакокинетични свойства, различни от тези на нелипозомния иринотекан. Концентрацията и количеството на активното вещество в дозова единица са различни в сравнение с нелипозомните иринотекани.

ONIVYDE pegylated liposomal не е еквивалентен на другите, нелипозомни форми на иринотекан и не е взаимозаменяем с тях.

При ограничения брой пациенти с предишна експозиция на нелипозомен иринотекан не е доказана полза от ONIVYDE pegylated liposomal.

##### Миелосупресия/неутропения

По време на лечението с ONIVYDE pegylated liposomal се препоръчва проследяване на пълната кръвна картина. Пациентите трябва да бъдат запознати с риска от неутропения и значението на треската. Медианата на времето до надир за неутропения степен  $\geq 3$  е 23 (диапазон 8 – 104) дни след първата доза от лечението с ONIVYDE pegylated liposomal. Фебрилната неутропения (телесна температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  и брой неутрофили  $\leq 1\,000$  клетки/ $\text{mm}^3$ ) трябва спешно да се лекува с широкоспектърни интравенозни антибиотици в болница. ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага, ако се прояви неутропенична треска или абсолютният брой неутрофили спадне под  $1\,500$  клетки/ $\text{mm}^3$ . При пациенти с метастазирал аденокарцином на панкреаса, лекувани с ONIVYDE pegylated liposomal, е наблюдаван сепсис с неутропенична треска и последващ септичен шок с летален изход.

При пациенти, получили тежки хематологични събития, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.2). Пациенти с тежка костномозъчна недостатъчност не трябва да се лекуват с ONIVYDE pegylated liposomal.

При анамнеза за предходно лъчелечение на коремната област е повишен рискът от тежка неутропения и фебрилна неутропения след лечение с ONIVYDE pegylated liposomal.

Препоръчва се стриктно проследяване на кръвната картина, като при пациенти с анамнеза за лъчелечение на коремната област трябва да се обмисли употребата на миелоидни растежни фактори. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти, на които ONIVYDE pegylated liposomal се прилага едновременно с лъчелечение.

Пациентите с недостатъчно глюкурониране на билирубина, като например такива със синдром на Gilbert, може да са изложени на по-голям риск от миелосупресия при лечение с ONIVYDE pegylated liposomal.

В сравнение с пациентите от европейската раса при азиатците има повишен риск от тежка и фебрилна неутропения след лечение с ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (вж. точки 4.8 и 5.2).

#### Имуносупресивен ефект и ваксини

Приложението на живи или живи атенюирани ваксини при пациенти, имунокомпрометирани от химиотерапевтични лекарствени продукти, включително ONIVYDE pegylated liposomal, може да доведе до сериозни или летални инфекции. Затова се препоръчва да се избягва ваксинация с живи ваксини. Може да се прилагат убити или инактивирани ваксини. Отговорът към тях обаче може да е отслабен.

#### Взаимодействия с мощни индуктори на CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага с мощни индуктори на ензима CYP3A4, като например антиконвулсанти (фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин), рифампицин, рифабутин и жълт кантарион, освен ако не липсват лечебни алтернативи. Не е определена подходящата начална доза за пациенти, приемащи такива антиконвулсанти или други мощни индуктори. Трябва да се обмисли заместване с лекарства, които не индуцират ензима, най-малко 2 седмици преди започване на лечение с ONIVYDE pegylated liposomal (вж. точка 4.5).

#### Взаимодействия с мощни инхибитори на CYP3A4 или UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага с мощни инхибитори на ензима CYP3A4 (напр. сок от грейпфрут, кларитромицин, индинавир, итраконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, вориконазол). Приложението на мощни инхибитори на CYP3A4 трябва да се прекрати най-малко 1 седмица преди започване на лечение с ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага с мощни инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир, гемфиброзил, индинавир), освен ако не липсват лечебни алтернативи.

#### Диария

Диария може да се прояви рано (начало  $\leq$  24 часа след започване на лечение с ONIVYDE pegylated liposomal) или късно ( $>$  24 часа) (вж. точка 4.8).

При пациенти с ранна диария трябва да се обмисли лечение и профилактика с атропин, освен ако не е противопоказан. Пациентите трябва да бъдат запознати с риска от късна диария, която може да бъде изтощителна и в редки случаи животозастрашаваща, тъй като повтарящите се кашави или воднисти изпражнения могат да доведат до дехидратация, електролитен дисбаланс, колит, стомашно-чревни язви, инфекция или сепсис. С появата на първото воднисто изпражнение пациентът трябва да започне да поема големи количества напитки, съдържащи електролити. Пациентите трябва да разполагат с лоперамид (или негов еквивалент), за да започнат лечение за късна диария. Приложението на лоперамид трябва да започне при първата проява на неоформени или кашави изпражнения или веднага щом изхожданията се учестят повече от нормално. Лоперамид се прилага до отсъствие на диария в продължение на най-малко 12 часа.

Ако диарията продължава повече от 24 часа, въпреки че пациентът приема лоперамид, трябва да се обмисли подпомагане чрез добавяне на перорален антибиотик (напр. флуорохинолон за 7 дни). Лоперамид не трябва да се използва в продължение на повече от 48 последователни часа поради риск от паралитичен илеус. Ако диарията продължава повече от 48 часа, приложението на лоперамид се спира, състоянието се наблюдава и се заместват течните електролити, като подпомагащото антибиотично лечение се продължава до отшумяване на придружаващите симптоми.

Лечението с ONIVYDE pegylated liposomal трябва да се отложи, докато диарията не отслабне до степен  $\leq$  1 (2 – 3 изхождания/ден повече от честотата преди лечението). ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага на пациенти с чревна непроходимост и хронично възпалително заболяване на червата, докато не бъде овладяно.

След диария степен 3 или 4 последващата доза ONIVYDE pegylated liposomal трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

### Холинергични реакции

Ранната диария може да бъде придружена от холинергични симптоми, като например ринит, саливация, зачервяване на лицето, диафореза, брадикардия, миоза и хиперперисталтика. В случай на холинергични симптоми трябва да се приложи атропин.

### Остри инфузионни и свързани с инфузията реакции

При пациенти на лечение с ONIVYDE pegylated liposomal се съобщава за инфузионни реакции, състоящи се предимно в обрив, уртикария, периорбитален оток или сърбеж. Нови събития (всичките степен 1 или 2) обичайно се проявяват на ранен етап от лечението с ONIVYDE pegylated liposomal, като само при 2 от 10 пациенти се отбелязват събития след петата доза. Може да се проявят реакции на свръхчувствителност, включително остра инфузионна реакция, анафилактична/анафилактоидна реакция и ангиоедем. Приложението на ONIVYDE pegylated liposomal трябва да бъде прекратено в случай на тежки реакции на свръхчувствителност.

### Предходна операция по Уипъл

Пациентите с анамнеза за операция по Уипъл са изложени на по-висок риск от сериозни инфекции след ONIVYDE pegylated liposomal в комбинация с 5-FU и левковорин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на инфекция.

### Съдови нарушения

ONIVYDE pegylated liposomal е свързан с тромбоемболични събития като белодробна емболия, венозна тромбоза и артериална тромбоемболия. Трябва да се снесе подробна анамнеза, за да се идентифицират пациентите с множество рискови фактори в допълнение към подлежащата неоплазма. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тромбоемболия и да бъдат посъветвани да се свържат незабавно със своя лекар или медицинска сестра, в случай че се появят такива признаци или симптоми.

### Белодробна токсичност

При пациенти, на които е прилаган нелипозомен иринотекан, се проявяват подобни на интерстициална белодробна болест (ИББ) събития, водещи до летален изход. В клиничните проучвания не се съобщава за случаи на такива събития при лечение с ONIVYDE pegylated liposomal. Рисковите фактори включват предшестващо белодробно заболяване, употреба на пневмотоксични лекарствени продукти, колониостимулиращи фактори или предходно лъчелечение. Пациентите с рискови фактори трябва да бъдат стриктно наблюдавани за дихателни симптоми преди и по време на лечението с ONIVYDE pegylated liposomal. При малък дял пациенти, включени в клинично проучване с иринотекан, се наблюдават ретикуло-нодуларни сенки при гръдна рентгенография. При нова или прогресираща диспнея, кашлица и треска лечението с ONIVYDE pegylated liposomal трябва да бъде преустановено до извършване на диагностичен преглед. Приложението на ONIVYDE pegylated liposomal трябва да бъде прекратено при пациенти с потвърдена диагноза ИББ.

### Чернодробно увреждане

При пациентите с хипербилирубинемия има по-високи концентрации на общ SN-38 (вж. точка 5.2) и затова рискът от неутропения е повишен. При пациенти с общ билирубин 1,0 – 2,0 mg/dl трябва редовно да се проследява пълната кръвна картина. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (билирубин >2 пъти над горната граница на нормата (ГН), трансаминази >5 пъти над ГН). Трябва да се подхожда с повишено



внимание при прилагане на ONIVYDE pegylated liposomal в комбинация с други лекарствени продукти, особено при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане.

#### Бъбречно увреждане

Липсват данни за употребата на ONIVYDE pegylated liposomal при пациенти със значително бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Пациенти с поднормено тегло (индекс на телесна маса < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

В клиничното проучване за оценка на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV 5 от 8 пациенти с поднормено тегло получават нежелани реакции степен 3 или 4, предимно миелосупресия, като при 7 от 8-те пациенти се налага изменение на дозата като отлагане, намаляване или прекратяване на приложението. Трябва да се подхожда с повишено внимание при употреба на ONIVYDE pegylated liposomal при пациенти с индекс на телесна маса < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 33,1 mg натрий на флакон, еквивалентни на 1,65% от максимално препоръчвания от СЗО дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Информацията относно лекарствените взаимодействия с ONIVYDE pegylated liposomal се позовава на публикуваната научна литература за нелипозомния иринотекан.

#### Взаимодействия, засягащи употребата на ONIVYDE pegylated liposomal

##### *Мощни индуктори на CYP3A4*

При пациенти, на които се прилагат едновременно нелипозомен иринотекан и индуциращите ензима CYP3A4 антиконвулсанти фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин, има значително понижена експозиция на иринотекан (намаление на AUC с 12% при жълт кантарион, 57% – 79% при фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин) и SN-38 (намаление на AUC с 42% при жълт кантарион, 36% – 92% при фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин). Ето защо едновременното приложение на ONIVYDE pegylated liposomal с индуктори на CYP3A4 може да понижи системната експозиция на ONIVYDE pegylated liposomal.

##### *Мощни инхибитори на CYP3A4 и UGT1A1*

При пациентите, на които се прилагат едновременно нелипозомен иринотекан и кетоконазол – инхибитор на CYP3A4 и UGT1A1, експозицията на SN-38 е повишена със 109%. Ето защо едновременното приложение на ONIVYDE pegylated liposomal с други инхибитори на CYP3A4 (напр. сок от грейпфрут, кларитромицин, индинавир, итраконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, вориконазол) може да повиши системната експозиция на ONIVYDE pegylated liposomal. Въз основа на лекарствените взаимодействия на нелипозомния иринотекан и кетоконазол едновременното приложение на ONIVYDE pegylated liposomal с други инхибитори на UGT1A1 (напр. атазанавир, гемфиброзил, индинавир, регорафениб) може също така да повиши системната експозиция на ONIVYDE pegylated liposomal.

Едновременното приложение на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV не променя фармакокинетиката на ONIVYDE pegylated liposomal въз основа на популационния фармакокинетичен анализ.

*Антинеопластични средства (включително флуцитозин като предлекарство на 5-флуороурацил)*

Нежеланите реакции на иринотекан, като миелосупресия, могат да се влошат от други антинеопластични средства, които имат сходен профил на нежелани реакции.

Не е известно взаимодействие на ONIVYDE pegylated liposomal с други лекарствени продукти.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и 7 месеца след лечението с ONIVYDE pegylated liposomal. Мъжете трябва да използват презервативи по време на и до 4 месеца след лечението с ONIVYDE pegylated liposomal.

##### Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на ONIVYDE pegylated liposomal при бременни жени. ONIVYDE pegylated liposomal може да увреди фетуса, когато се прилага при бременни жени, тъй като е доказано, че основната съставка иринотекан е ембриотоксичен и тератогенен при животни (вж. точка 5.3). Ето защо въз основа на резултатите от проучванията при животни и механизма на действие на иринотекан ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако ONIVYDE pegylated liposomal се прилага по време на бременност или настъпи бременност по време на лечението, пациентката трябва да бъде информирана относно потенциалната опасност за фетуса.

##### Кърмене

Не е известно дали ONIVYDE pegylated liposomal или метаболитите му се екскретират в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции при кърмачетата ONIVYDE pegylated liposomal е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Пациентките не трябва да кърмят до един месец след последната доза.

##### Фертилитет

Липсват данни относно въздействието на ONIVYDE pegylated liposomal върху фертилитета при хора. Доказано е, че нелипозомният иринотекан причинява атрофия на половите органи при мъжки и женски животни след многократни дневни дози (вж. точка 5.3). Преди да започнете прилагането на ONIVYDE pegylated liposomal, посъветвайте пациентите относно запазването на гамети.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

ONIVYDE pegylated liposomal повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. По време на лечението пациентите трябва да подхождат с повишено внимание при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност се основава на клиничното проучване NAPOLI-1. Следните нежелани реакции, считани за възможно или вероятно свързани с приложението на ONIVYDE pegylated liposomal, са съобщени при 264 пациенти с метастазирал аденокарцином на панкреаса, при 147 от които ONIVYDE pegylated liposomal е прилаган като монотерапия (100 mg/m<sup>2</sup>) и при 117 в комбинация (70 mg/m<sup>2</sup>) с 5-FU/LV.

Най-честите нежелани реакции (с честота  $\geq 20\%$ ) на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV са: диария, гадене, повръщане, намален апетит, неутропения, умора, астения, анемия, стоматит и пирексия. Най-честите сериозни нежелани реакции ( $\geq 2\%$ ) на лечението с ONIVYDE

pegylated liposomal са диария, повръщане, фебрилна неутропения, гадене, пирексия, сепсис, дехидратация, септичен шок, пневмония, остра бъбречна недостатъчност и тромбоцитопения. Честотите на нежеланите реакции, водещи до окончателно прекратяване на лечението, са 11% за рамото на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV и 12% за това на монотерапия. Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, са инфекция и диария за рамото на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV и повръщане и диария за това на монотерапия.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са получени от данните от проучванията и постмаркетинговия опит с ONIVYDE pegylated liposomal.

Нежеланите реакции, които може да се проявят по време на лечението с ONIVYD pegylated liposomal E, са обобщени по-долу и представени по системно-органен клас и категория по честота (таблица 3). Във всеки системно-органен клас и категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите по честоти, използвани за нежеланите реакции, са: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )\* и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Нежелани реакции, съобщени при лечението с ONIVYDE regulated liposomal

Системо-органен клас по MedDRA	Честота на нежеланата реакция*
Инфекции и инфестации	<u>Чести:</u> септичен шок, сепсис, пневмония, фебрилна неутропения, гастроентерит, орална кандидоза <u>Нечести:</u> билиарен сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	<u>Много чести:</u> неутропения, левкопения, анемия, тромбоцитопения <u>Чести:</u> лимфопения
Нарушения на имунната система	<u>Нечести:</u> свръхчувствителност <i>С неизвестна честота:</i> анафилактична/анафилактоидна реакция, ангиоедем
Нарушения на метаболизма и храненето	<u>Много чести:</u> хипокалиемия, хипомагнезиемия, дехидратация, намален апетит <u>Чести:</u> хипогликемия, хипонатриемия, хипофосфатемия
Психични нарушения	<u>Чести:</u> инсомния
Нарушения на нервната система	<u>Много чести:</u> замаяност <u>Чести:</u> холинергичен синдром, дисгеузия
Сърдечни нарушения	<u>Чести:</u> хипотония
Съдови нарушения	<u>Чести:</u> белодробна емболия, емболия, дълбока венозна тромбоза <u>Нечести:</u> тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Чести:</u> диспнея, дисфония <u>Нечести:</u> хипоксия
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести:</u> диария, повръщане, гадене, коремна болка, стоматит <u>Чести:</u> колит, хемороиди <u>Нечести:</u> езофагит, проктит
Хепатобилиарни нарушения	<u>Чести:</u> хипоалбуминемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Много чести:</u> алопеция <u>Чести:</u> прурит <u>Нечести:</u> уртикария, обрив, макулопапулозен обрив, промяна в цвета на ноктите <i>С неизвестна честота:</i> еритем
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<u>Чести:</u> остра бъбречна недостатъчност

Системо-органен клас по MedDRA	Честота на нежеланата реакция*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много често:</i> пирексия, периферен оток, възпаление на лигавиците, умора, астения <i>Често:</i> свързана с инфузията реакция, оток
Изследвания	<i>Много често:</i> понижено тегло <i>Често:</i> повишен билирубин, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспаратаминотрансфераза, повишено международно нормализирано съотношение

\* Не може да бъде направена оценка на рядката проява от проучването NAPOLI-1 поради малкия размер на извадката.

### Описание на избрани нежелани реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани при клиничното проучване NAPOLI-1:

#### Миелосупресия

Миелосупресията (неутропения/левкопения, тромбоцитопения и анемия) е по-честа в рамото на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV спрямо контролното рамо на 5-FU/LV.

#### Неутропения/левкопения

Неутропенията/левкопенията е най-характерната важна хематологична токсичност. Неутропения степен 3 и повече се проявява по-често при пациентите, лекувани с ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (27,4%), спрямо лекуваните с 5-FU/LV (1,5%). Неутропенична треска/сепсис се проявява по-често в рамото на комбинацията ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (при 4 пациенти (3,4%)) спрямо контролното рамо на 5-FU/LV (при 1 пациент (0,7%)).

#### Тромбоцитопения

Тромбоцитопения степен 3 или повече се проявява при 2,6% от пациентите, лекувани с ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, и 0% от лекуваните с 5-FU/LV.

#### Анемия

Анемия степен 3 или повече се проявява при 10,3% от пациентите, лекувани с ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, и 6,7% от лекуваните с 5-FU/LV.

#### Остра бъбречна недостатъчност

Установяват се бъбречно увреждане и остра бъбречна недостатъчност, обикновено при пациенти с хиповолемия вследствие на гадене/повръщане и/или диария. Остра бъбречна недостатъчност се съобщава при 6 от 117 пациенти (5,1%) в рамото на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, 10 от 147 пациенти (6,8%) в това на монотерапия с ONIVYDE pegylated liposomal и 6 от 134 пациенти (4,5%) в това на 5-FU/LV.

#### Диария и свързани с нея нежелани реакции

Диарията е много честа нежелана реакция, която води до колит, илеус, гастроентерит, умора, дехидратация, загуба на тегло, бъбречна токсичност, хипонатриемия и хипокалиемия. Установяват се бъбречно увреждане и остра бъбречна недостатъчност, обикновено при пациенти с хиповолемия вследствие на тежко повръщане и/или диария. При клиничното проучване диария степен 3 или 4 се проявява при 15 от 117 пациенти (12,8%), приемащи ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. При пациентите с късна диария медианата на времето до началото ѝ е 8 дни след предишната доза ONIVYDE pegylated liposomal. Може да се прояви ранна диария (обикновено  $\leq$  24 часа след приложение на доза), която обичайно е преходна. Ранната диария може и да бъде придружена от холинергични симптоми, които включват ринит, засилена саливация, зачервяване на лицето, диафореза, брадикардия, миоза и

хиперперисталтика, която може да предизвика коремни спазми. В клиничното проучване ранна диария се проявява при 35 пациенти (29,9%), а холинергични събития – при 4 пациенти (3,4%), приемащи ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

При диария степен 2 – 4 приложението на ONIVYDE pegylated liposomal се спира и се предприема лечение за диария. След възстановяване до диария степен 1 приложението на ONIVYDE pegylated liposomal се възобновява при намалена доза (вж. точка 4.2).

#### Инфузионна реакция

Остри инфузионни реакции се съобщават при 8 от 117 пациенти (6,8%) в рамките на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, 3 от 147 пациенти (2,0%) в това на монотерапия с ONIVYDE pegylated liposomal и 8 от 134 пациенти (6,0%) в това на 5-FU/LV.

#### Други специални популации

##### Старческа възраст

Като цяло не се съобщава за големи клинични разлики в безопасността или ефикасността между пациентите на възраст  $\geq 65$  години и тези на възраст  $< 65$  години, въпреки че се забелязва по-висока честота на прекратяване на лечението (14,8% спрямо 7,9%) в първата група, лекувана с ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV в проучването NAPOLI-1, като в някои случаи нежеланите реакции не отшумяват. Нежеланите реакции степен 3 или повече и сериозните нежелани реакции, възникващи по време на лечението, са по-чести при пациенти на възраст  $< 65$  години (84,1% и 50,8%) спрямо тези на възраст  $\geq 65$  години (68,5% и 44,4%). Обратно на това при пациентите на възраст  $> 75$  години (n=12) има по-чести сериозни нежелани реакции, отлагане на дози, намаляване на дозата и прекратяване на лечението спрямо тези на възраст  $\leq 75$  години (n=105), когато се лекуват с ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV в проучването при аденокарцином на панкреаса.

##### Азиатска популация

В сравнение с пациентите от европейската раса при азиатците се наблюдава по-ниска честота на диария (при 14 (19,2%) от 73 пациенти от европейската раса има диария степен  $\geq 3$  и при 1 от 33 (3,3%) азиатци има диария степен  $\geq 3$ ), но по-висока честота и тежест на неутропения. При пациентите, приемащи ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, честотата на неутропения степен  $\geq 3$  е по-висока при азиатците (18 от 33 (55%)) спрямо пациентите от европейската раса (13 от 73 (18%)). Неутропенична треска/неутропеничен сепсис се съобщава при 6% от азиатците спрямо 1% от пациентите от европейската раса. Това е съпоставимо с популационния фармакокинетичен анализ, който показва по-ниска експозиция на иринотекан и по-висока на активния му метаболит SN-38 при азиатците спрямо пациентите от европейската раса.

##### Пациенти с чернодробно увреждане

В клинични проучвания с нелипозомен иринотекан, прилаган ежеседмично, при пациентите с умерено повишени изходни нива на общ билирубин (1,0 до 2,0 mg/dl) има значително по-голяма вероятност от развитие на неутропения степен 3 или 4 на първия цикъл, отколкото при тези с нива на билирубин под 1,0 mg/dl.

##### Пациенти с предходна операция по Уипъл

В клиничното проучване за оценка на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV при пациентите с предходна операция по Уипъл има по-висок риск от сериозни инфекции след лечението с ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (9 от 29 (30%)) спрямо 11 от 88 (12,5%) пациенти без такава.

##### Пациенти с алел UGT1A1

Индивидите, които са 7/7 хомозиготни по алела UGT1A1\*28, са изложени на повишен риск от неутропения вследствие на нелипозомен иринотекан. В клиничното проучване за оценка на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV честотата на неутропения степен  $\geq 3$  при такива пациенти (2 от 7 (28,6%)) е сходна с тази при пациентите, които не са хомозиготни по алела

UGT1A1\*28 и на които е приложена начална доза от 70 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal (30 от 110 (27,3%)) (вж. точка 5.1).

Пациенти с поднормено тегло (индекс на телесна маса < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

В клиничното проучване за оценка на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV 5 от 8 пациенти с поднормено тегло получават нежелана реакция степен 3 или 4, предимно миелосупресия, като при 7 от 8-те пациенти се налага изменение на дозата като отлагане, намаляване или прекратяване на приложението (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

В клиничните проучвания ONIVYDE pegylated liposomal е прилаган в дози до 210 mg/m<sup>2</sup> при пациенти с различни карциноми. Нежеланите реакции при тези пациенти са сходни със съобщените при препоръчителната дозировка и схема на приложение.

Има съобщения за предозиране на нелипозомен иринотекан в дози до приблизително два пъти по-високи от препоръчителната терапевтична доза иринотекан, което може да завърши летално. Най-често съобщаваните нежелани реакции са тежка неутропения и тежка диария.

Не е известен антидот срещу предозиране на ONIVYDE pegylated liposomal. Трябва да се предприеме максимално общоукрепващо лечение за предотвратяване на дехидратация вследствие на диария и за лечение на инфекциозни усложнения.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на топоизомераза тип I (TOP1). АТС код: L01CE02

Механизъм на действие

Активното вещество в ONIVYDE pegylated liposomal е иринотекан (инхибитор на топоизомераза I), инкапсулиран в двуслойно липидно мехурче, наречено още липозома.

Иринотекан е производно на камптотецин. Камптотецините действат като специфични инхибитори на ензима ДНК-топоизомераза I. Иринотекан и активният му метаболит SN-38 се свързват обратимо с комплекса топоизомераза I-ДНК и предизвикват лезии по едната верига на ДНК, които блокират репликационната вилка и отговарят за цитотоксичността. Иринотекан се метаболизира от карбоксилестеразата до SN-38. Той е приблизително 1 000 пъти по-мошен от иринотекан като инхибитор на топоизомераза I, пречистена от туморни клетъчни линии при човек и гризачи.

Фармакодинамични ефекти

При животински модели е доказано, че ONIVYDE pegylated liposomal увеличава плазмените нива на иринотекан и удължава експозицията на активния метаболит SN-38 на мястото на тумора.

## Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на ONIVYDE pegylated liposomal са проучени в международно, рандомизирано, открито, контролирано клинично проучване (NAPOLI-1), при което се изпитват два режима на лечение при пациенти с метастазирал аденокарцином на панкреаса и с документирана прогресия на заболяването след гемцитабин или лечение, включващо гемцитабин. Проучването е разработено за оценка на клиничната ефикасност и безопасност на ONIVYDE pegylated liposomal като монотерапия или ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV спрямо контролно рамо на активните вещества 5-FU/LV.

На пациентите, рандомизирани на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, са прилагани 70 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal като интравенозна инфузия в продължение на 90 минути, следвани от 400 mg/m<sup>2</sup> LV интравенозно в продължение на 30 минути, следвани от 2 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU интравенозно в продължение на 46 часа, на всеки 2 седмици. На пациентите, хомозиготни по алела UGT1A1\*28, е прилагана по-ниска първоначална доза ONIVYDE pegylated liposomal (вж. точка 4.2). На пациентите, рандомизирани на 5-FU/LV, са прилагани 200 mg/m<sup>2</sup> левковорин интравенозно в продължение на 30 минути, следвани от 2 000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU интравенозно в продължение на 24 часа, прилагани на ден 1, 8, 15 и 22 от 6-седмичен цикъл. На пациентите, рандомизирани на монотерапия с ONIVYD pegylated liposomal E, са прилагани 100 mg/m<sup>2</sup> като интравенозна инфузия в продължение на 90 минути на всеки 3 седмици.

Основните критерии за включване на пациентите с метастазирал аденокарцином на панкреаса в клинично проучване NAPOLI-1 са общо състояние по скалата на Карнофски (KPS)  $\geq 70$ , нормални нива на билирубин, нива на трансаминазите  $\leq 2,5$  пъти над ГГН или  $\leq 5$  пъти над ГГН за пациенти с чернодробни метастази и албумин  $\geq 3,0$  g/dl.

Общо 417 пациенти са рандомизирани в рамото на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N=117), това на монотерапия с ONIVYDE pegylated liposomal (N=151) и това на 5-FU/LV (N=149). Демографските характеристики и характеристиките на заболяването при включването са добре балансирани между рамената на проучването.

В intent to treat популацията (всички рандомизирани пациенти) медианата на възрастта е 63 години (диапазон 31 – 87 години), 57% са мъже, 61% са пациенти от европейската раса и 33% – азиатци. Средното изходно ниво на албумин е 3,6 g/dl, а изходната стойност на KPS е 90 – 100 при 55% от пациентите. Характеристиките на заболяването включват 68% пациенти с чернодробни и 31% с белодробни метастази. При 12% от пациентите няма предишни линии на лечение за метастазите, при 56% от пациентите има 1 предишна такава линия и при 32% от пациентите – 2 или повече.

На пациентите се прилага лечение до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Първичната крайна точка е обща преживяемост (OS). Допълнителните крайни точки включват преживяемост без прогресия (PFS) и степен на обективен отговор (ORR). Резултатите са представени на таблица 4. Общата преживяемост е илюстрирана на фигура 1.

**Таблица 4: Резултати за ефикасността от клинично проучване NAPOLI-1**

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)</b>	<b>5-FU/LV (N = 119)</b>
<b>Обща преживяемост<sup>1</sup></b>		
<b>Брой смъртни случаи, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Медиана на OS (месеци)	6,1	4,2



	<b>ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)</b>	<b>5-FU/LV (N = 119)</b>
(95% Доверителен интервал (CI))	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
p-стойност <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Преживяемост без прогресия<sup>1,2</sup></b>		
Смърт или прогресия, n (%)	83 (71)	92 (77)
Медиана на PFS (месеци)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Коефициент на риск (95% CI) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
p-стойност <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Степен на обективен отговор<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95% CI за степента <sup>5</sup>	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Разлика в степента (95% CI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5, 22,3)	
p-стойност <sup>6</sup>	< 0,0001	

<sup>1</sup> Медианата представлява оценката по Kaplan-Meier на медианата на времето на преживяемост.

<sup>2</sup> Според указанията на RECIST, версия 1.1.

<sup>3</sup> Анализ по модела на Cox

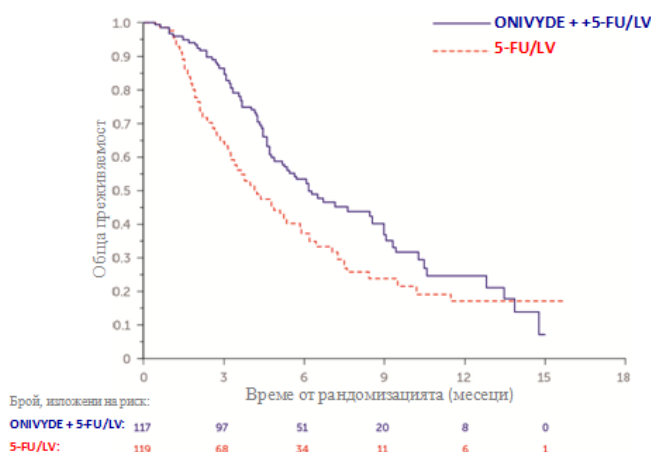
<sup>4</sup> Нестратифициран логаритмичен рангов тест

<sup>5</sup> Въз основа на приближение до нормалното разпределение

<sup>6</sup> Точен тест на Fisher

Съкращения: 5-FU/LV = 5-флуороурацил/левковорин, CI = доверителен интервал

**Фигура 1: Обща преживяемост<sup>1</sup>**



При ограничения брой пациенти с предишна експозиция на нелипозомен иринотекан не е доказана полза от ONIVYDE pegylated liposomal.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ONIVYDE pegylated liposomal във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на аденокарцином на панкреаса (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Инкапсулирането на иринотекан в липозоми удължава престоя в кръвообращението и ограничава разпространението спрямо тези на нелипозомния иринотекан.

Плазмената фармакокинетика на общия иринотекан и общия SN-38 са оценени при пациенти с карцином, на които ONIVYDE pegylated liposomal е прилаган като самостоятелно средство или като част от комбинирана химиотерапия в дози между 50 и 155 mg/m<sup>2</sup>. Фармакокинетичните параметри на анализите общ иринотекан и SN-38 след приложението на 70 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal са представени на таблица 5.

**Таблица 5: Резюме на средните стойности (± стандартно отклонение) за общ иринотекан и общ SN-38**

Аналит	Фармакокинетични параметри	Мерна единица	ONIVYDE pegylated liposomal, средногеометрично (95% CI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Нелипозомен иринотекан, средно (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>b</sup>
Общ иринотекан	AUC	h ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Клирънс (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Обем (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2</sub> ефективен	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

Аналит	Фармакокинетични параметри	Мерна единица	ONIVYDE pegylated liposomal, средногеометрично (95% CI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Нелипозомен иринотекан, средно (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>b</sup>
Общ SN-38	AUC	h ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t <sub>1/2</sub> ефективен	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = стандартно отклонение

AUC = площ под кривата плазмена концентрация/време (екстраполирана до безкрайност за ONIVYDE pegylated liposomal и AUC<sub>24h</sub> за нелипозомен иринотекан)

C<sub>max</sub> = максимална плазмена концентрация

t<sub>1/2</sub> ефективен = ефективен полуживот

<sup>a</sup> Стойностите са изчислени от популационния фармакокинетичен анализ.

<sup>b</sup> N=353 означава всички участници, включени в популационния фармакокинетичен анализ.

<sup>b</sup> Стойностите са получени от публикувани данни (Schaaf LJ и сътр. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91).

### Разпределение

При пряко измерване на липозомния иринотекан се установява, че 95% от иринотекан остава инкапсулиран в липозомите по време на престоя в кръвообращението. Нелипозомният иринотекан показва голям обем на разпределение (138 l/m<sup>2</sup>). Обемът на разпределение на 70 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylated liposomal е 2,6 l/m<sup>2</sup>, което предполага, че ONIVYDE pegylated liposomal е ограничен основно в съдовата течност.

Свързването на ONIVYDE pegylated liposomal с плазмените протеини е пренебрежимо (< 0,44% от общия иринотекан в ONIVYDE pegylated liposomal). Свързването на нелипозомния иринотекан с плазмените протеини е умерено (30% до 68%), а SN-38 е свързан във висока степен с човешките плазмени протеини (приблизително 95%).

### Биотрансформация

Освободеният от липозомите иринотекан следва метаболитен път, сходен със съобщения при нелипозомния иринотекан.

Метаболитното превръщане на иринотекан в активния метаболит SN-38 се медира от карбоксилестерази. Проучвания *in vitro* показват, че иринотекан, SN-38 и другият метаболит – аминокпентанова карбоксилна киселина (APC), не инхибират цитохром P-450 изоензимите.

Впоследствие SN-38 се конюгира предимно чрез ензима

UDP-глюкуронилтрансфераза 1A1 (UGT1A1), при което метаболитът се превръща в

глюкуронид. Активността на UGT1A1 е понижена при индивиди с генетични полиморфизми, които водят до понижена ензимна активност, като например полиморфизъм по UGT1A1\*28.

При популационния фармакокинетичен анализ при пациенти на ONIVYDE pegylated liposomal, с използване на резултатите от подгрупа, на която е проведено генотипно изследване за UGT1A1\*28, с корекция спрямо по-ниската доза, приложена на пациенти, хомозиготни по алела UGT1A1\*28, при хомозиготните (N=14) и нехомозиготните (N=244) по този алел пациенти има средни концентрации на общ SN-38 в стационарно състояние съответно 1,06 и 0,95 ng/ml.

### Елиминиране

Отделянето на ONIVYDE pegylated liposomal и нелипозомния иринотекан не е напълно изяснено при хора.

Уринарната екскреция на нелипозомния иринотекан е 11% до 20%, на SN-38 – <1% и на SN-38 глюкуронид – 3%. Кумулативната билиарна и уринарна екскреция на иринотекан и

метаболитите му (SN-38 и SN-38 глюкуронид) за период от 48 часа след приложение на нелипозомен иринотекан при двама пациенти варира от приблизително 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) до 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

#### Бъбречно увреждане

Не е провеждано специално фармакокинетично проучване при пациенти с бъбречно увреждане. При популационен фармакокинетичен анализ леко до умерено бъбречно увреждане няма ефект върху експозицията на общия SN-38 след корекция спрямо телесната повърхност (BSA). Анализът включва 68 пациенти с умерено (CL<sub>Cr</sub> 30 – 59 ml/min), 147 пациенти с леко (CL<sub>Cr</sub> 60 – 89 ml/min) бъбречно увреждане и 135 пациенти с нормална бъбречна функция (CL<sub>Cr</sub> > 90 ml/min). Липсват достатъчно данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) за оценка на ефектите върху фармакокинетиката (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Чернодробно увреждане

Не е провеждано специално фармакокинетично проучване при пациенти с чернодробно увреждане. При популационен фармакокинетичен анализ при пациентите с изходни концентрации на общ билирубин от 1 – 2 mg/dl (n=19) има средни концентрации на общ SN-38 в стационарно състояние, увеличени с 37% (съответно 0,98 (95%CI: 0,94 – 1,02) и 1,29 (95%CI: 1,11 – 1,5) ng/ml) спрямо пациентите с изходни концентрации на билирубин < 1 mg/dl (n=329). Няма обаче ефект от повишените концентрации на ALT/AST върху концентрациите на общия SN-38. Липсват данни при пациенти с общ билирубин повече от 2 пъти над ГГН.

#### Други специални популации

##### *Възраст и пол*

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти на възраст от 28 до 87 години, 11% от които са на ≥ 75 години, предполага, че възрастта няма клинично значим ефект върху експозицията на иринотекан и SN-38.

Популационният фармакокинетичен анализ при 196 мъже и 157 жени предполага, че полът няма клинично значим ефект върху експозицията на иринотекан и SN-38 след корекция спрямо BSA.

##### *Етнически произход*

Популационният фармакокинетичен анализ предполага, че при азиатците има с 56% по-ниска средна концентрация на общ иринотекан в стационарно състояние (съответно 3,93 (95%CI: 3,68 – 4,2) и 1,74 (95%CI: 1,58 – 1,93) mg/l) и с 8% по-висока средна концентрация на общ SN-38 в стационарно състояние (съответно 0,97 (95%CI: 0,92 – 1,03) и 1,05 (95%CI: 0,98 – 1,11) ng/ml), отколкото при пациентите от европейската раса.

#### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

При сборен анализ от 353 пациенти по-високата плазмена C<sub>max</sub> на SN-38 е свързана с повишена вероятност от развитие на неутропения, а по-високата плазмена C<sub>max</sub> на общ иринотекан – с повишена вероятност от развитие на диария.

В клиничното проучване за доказване на ефективността на ONIVYDE pegylated liposomal по-високите плазмени експозиции на общ иринотекан и SN-38 при пациентите в рамките на ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV са свързани с по-дълга OS и PFS, както и с по-висока ORR.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане при мишки, плъхове и кучета целевите органи за токсичност са стомашно-чревния тракт и кръвотворната система. Тежестта на ефектите е свързана с дозата и е обратима. Нивото без наблюдавани нежелани

ефекти (NOAEL) при плъхове и кучета след интравенозна инфузия на ONIVYDE pegylated liposomal в продължение на 90 min веднъж на всеки 3 седмици за 18 седмици е 155 mg/m<sup>2</sup>. При фармакологични проучвания за безопасност при кучета ONIVYDE pegylated liposomal няма ефект върху сърдечносъдовите, хемодинамичните, електрокардиографските или дихателните параметри при дози до 18 mg/kg или 360 mg/m<sup>2</sup>. Няма находки, показателни за токсичност, свързана с ЦНС, при проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове.

#### Генотоксичност и канцерогенен потенциал

Не са провеждани проучвания за генотоксичност с ONIVYDE pegylated liposomal. Нелипозомният иринотекан и SN-38 са генотоксични *in vitro* при теста за хромозомни аберации върху клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO), както и при микронуклеарен тест *in vivo* при мишки. Други проучвания с иринотекан обаче показват липса на мутагенен потенциал при теста на Ames.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с ONIVYDE pegylated liposomal. За нелипозомния иринотекан при плъхове, третирани веднъж седмично в течение на 13 седмици с максимална доза от 150 mg/m<sup>2</sup>, в продължение на 91 седмици след края на лечението не се съобщава за тумори, свързани с него. При тези условия има значителна тенденция за линейност на дозата по отношение на честотата на съчетани ендометриални стромални полипи и ендометриални стромални саркоми на рогата на матката. Поради механизма си на действие иринотекан се счита за потенциален канцероген.

#### Репродуктивна токсичност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието с ONIVYDE pegylated liposomal.

Нелипозомният иринотекан е тератогенен при плъхове и зайци при дози под терапевтичната доза за хора. При плъхове, при малките, родени от третирани животни и имащи външни аномалии, се наблюдава понижаване на фертилитета. Това не се наблюдава при морфологично нормални малки. При бременни плъхове има понижаване на телото на плацентата, а при потомството – понижаване на жизнеспособността на фетусите и увеличаване на поведенческите отклонения.

Нелипозомният иринотекан причинява атрофия на мъжките полови органи при плъхове и кучета след многократни дневни дози от съответно 20 mg/kg и 0,4 mg/kg. Тези ефекти са обратими при прекратяване на лечението.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Липиди, образуващи липозомите

1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)

Холестерол

N-(карбонил-метоксиполиетиленгликол-2000)-1,2-дистеароило-sn-глицеро-3-фосфоетаноламин (MPEG-2000-DSPE)

#### Други помощни вещества

Захарозен октасулфат

2-[4-(2-хидроксиетил)пиперазин-1-ил]етансулфонова киселина (HEPES буфер)

Натриев хлорид

Вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

## 6.3 Срок на годност

### Неотворен флакон

3 години

### След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност на разредената инфузионна дисперсия до 6 часа при 15°C – 25°C или за не повече от 24 часа в хладилник (2°C – 8°C).

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба на разредения продукт са отговорност на потребителя.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със сива хлоробутилова запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 10 ml концентрат.

Всяка опаковка съдържа един флакон.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ONIVYDE pegylated liposomal е цитотоксичен лекарствен продукт и при работа с него трябва да се подхожда с повишено внимание. Препоръчва се използване на ръкавици, очила и предпазно облекло при работа със или приложение на ONIVYDE pegylated liposomal. Ако дисперсията влезе в контакт с кожата, тя трябва да се измие незабавно и щателно със сапун и вода. Ако дисперсията влезе в контакт с лигавици, те трябва да се промият щателно с вода. Бременни жени от персонала не трябва да работят с ONIVYDE pegylated liposomal предвид цитотоксичното естество на лекарствения продукт.

### Приготвяне на дисперсията и приложение

ONIVYDE pegylated liposomal се предлага под формата на стерилна липозомна дисперсия в концентрация 4,3 mg/ml и трябва да бъде разредена преди приложение, с помощта на игла не по-голяма от 21G. Разредете с глюкоза 5% инжекционен разтвор или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да пригответе дисперсия от подходящата доза ONIVYDE pegylated liposomal, разредена до краен обем от 500 ml. Смесете разредената дисперсия чрез внимателно обръщане. Разредената дисперсия е бистра до белезникава или леко опалесцентна и не съдържа видими частици.

ONIVYDE pegylated liposomal трябва да се приложи преди LV, следван от 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal не трябва да се прилага като болус инжекция или неразредена дисперсия.

При приготвянето на инфузията трябва да се спазват асептични техники. ONIVYDE pegylated liposomal е само за еднократна употреба.

Трябва да се подхожда с повишено внимание, за да се избегне екстравазация, като мястото на инфузия трябва да се наблюдава за признаци на възпаление. Ако настъпи екстравазация, се препоръчва промиване на мястото с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и/или стерилна вода и поставяне на лед.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1130/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба: 14 октомври 2016 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2021 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 08/2022 г.**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Франция

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

## ПРИЛОЖЕНИЕ IV

### НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

#### Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за иринотекан (липозомни форми), научните заключения на CHMP са, както следва:

Предвид наличните данни за реакции на свръхчувствителност: ангиоедем и анафилактична/анафилактоидна реакция и кожна реакция (обрив, уртикария, еритема и прурит) от клиничните проучвания, литературата, спонтанни съобщения и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между иринотекан (липозомни форми) и такива реакции най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи иринотекан (липозомни форми) трябва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с флуцитозин като предлекарство на 5-флуороурацил, от литературата и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че взаимодействие между иринотекан (липозомни форми) и флуцитозин е най-малкото възможно. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи иринотекан (липозомни форми) трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

#### Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за иринотекан (липозомни форми) CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) иринотекан (липозомни форми), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.