

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 43 mg irinotekan anhydros fri base (som irinotekan sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).

Én ml konsentrat inneholder 4,3 mg irinotekan anhydros fri base (som irinotekan sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).

Hjelpestoff med kjent effekt

Én ml konsentrat inneholder 0,144 mmol (3,31 mg) natrium.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon.
Hvit til svakt gul, uklar, isoton liposomal dispersjon.
Konsentratet har en pH på 7,2 og en osmolalitet på 295 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Behandling av metastatisk adenokarsinom i pankreas i kombinasjon med 5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin (LV), hos voksne pasienter med sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ONIVYDE pegylated liposomal må kun foreskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i bruk av kreftlegemidler.

ONIVYDE pegylated liposomal tilsvarer ikke andre ikke-liposomale irinotekanformuleringer, og disse skal ikke brukes om hverandre.

Dosering

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin (LV) og 5-fluorouracil (5-FU) skal administreres etter hverandre. Anbefalt dose og regime for ONIVYDE pegylated liposomal er 70 mg/m² intravenøst over 90 minutter, etterfulgt av 400 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 2400 mg/m² 5-FU intravenøst over 46 timer, administrert annenhver uke. ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres alene.

En redusert startdose av ONIVYDE pegylated liposomal på 50 mg/m² bør vurderes hos pasienter som er kjent homozygot for UGT1A1*28-allelet (se pkt. 4.8 og 5.1). En økning av ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 70 mg/m² bør vurderes dersom det tolereres i påfølgende sykluser.

Premedikasjon

Det anbefales å gi pasientene premedikasjon med standarddoser av deksametason (eller et tilsvarende kortikosteroid) sammen med en 5-HT₃-antagonist (eller annet antiemetikum) minst 30 minutter før ONIVYDE pegylated liposomal-infusjon.

Dosejusteringer

Alle doseendringer skal være basert på verste foregående toksisitet. LV-dosen krever ingen justering. For toksisitet av grad 1 og 2 anbefales ingen doseendring. Dosejusteringer, som oppsummert i tabell 1 og tabell 2, anbefales for å håndtere grad 3 eller 4 toksisitet relatert til ONIVYDE pegylated liposomal.

For pasienter som starter behandling med 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal og ikke øker dosen til 70 mg/m², anbefales første dosereduksjon til 43 mg/m² og andre dosereduksjon til 35 mg/m². Pasienter som trenger ytterligere dosereduksjon skal avslutte behandlingen.

Pasienter som er kjent homozygote for UGT1A1*28, og som ikke får legemiddelrelaterte toksiske virkninger i løpet av den første behandlingssyklusen (redusert dose på 50 mg/m²), kan få ONIVYDE pegylated liposomal-dosen økt til en total dose på 70 mg/m² i påfølgende sykluser basert på toleransen hos den enkelte pasienten.

Tabell 1: Anbefalte doseendringer for ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV ved grad 3–4 toksisitet hos pasienter som ikke er homozygot for UGT1A1*28

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE v 4.0 ¹		Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (hos pasienter som ikke er homozygot for UGT1A1*28)	
Hematologisk toksisitet			
<u>Nøytropeni</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før det absolutte nøytrofiltallet er ≥ 1500 celler/mm ³		
Grad 3 eller grad 4 (< 1000 celler/mm ³) eller <u>nøytropen feber</u>	Første forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med 25 % (1800 mg/m ²)	
	Andre forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med ytterligere 25 % (1350 mg/m ²)	
	Tredje forekomst	Avslutt behandlingen	
<u>Trombocytopeni</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før blodplatetallet er $\geq 100\,000$ plater/mm ³		
<u>Leukopeni</u>	Doseendringer ved leukopeni og trombocytopeni er basert på NCIs CTCAE-toksisitetsgradering og er de samme som anbefalt ovenfor ved nøytropeni		
Ikke-hematologisk toksisitet ²			
<u>Diaré</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før diaréen avtar til $\leq$ grad 1 (avføring 2–3 ganger oftere per dag enn før behandling).		
Grad 2	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før diaréen avtar til $\leq$ grad 1 (avføring 2–3 ganger oftere per dag enn før behandling).		
Grad 3 eller 4	Første forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med 25 % (1800 mg/m ²)	
	Andre forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med ytterligere 25 % (1350 mg/m ²)	
	Tredie forekomst	Avslutt behandlingen	

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE v 4.0¹	Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (hos pasienter som ikke er homozygot for UGT1A1*28)	
<u>Kvalme/brekninger</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før kvalme/brekninger avtar til ≤ grad 1 eller baseline	
<i>Grad 3 eller 4 (til tross for antiemetisk behandling)</i>	<i>Første forekomst</i>	Optimaliser antiemetisk behandling Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ²
	<i>Andre forekomst</i>	Optimaliser antiemetisk behandling Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ²
	<i>Tredje forekomst</i>	Avslutt behandlingen
<u>Levertoksiske, nyretoksiske, respirasjonstoksiske eller andre² toksiske virkninger</u> <i>Grad 3 eller 4</i>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før bivirkningen avtar til ≤ grad 1	
	<i>Første forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med 25 % (1800 mg/m ²)
	<i>Andre forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med ytterligere 25 % (1350 mg/m ²)
	<i>Tredje forekomst</i>	Avslutt behandlingen
<u>Anafylaktisk reaksjon</u>	<i>Første forekomst</i>	Avslutt behandlingen

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

² Utelukker asteni og anoreksi; asteni og anoreksi av grad 3 krever ingen dosejustering.

Tabell 2: Anbefalte doseendringer for ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV ved grad 3–4 toksisitet hos pasienter som er homozygot for UGT1A1*28

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE v 4.0¹	Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (hos pasienter som er homozygot for UGT1A1*28 uten tidligere økning³ til 70 mg/m²)	
<i>Bivirkninger² grad 3 eller 4</i>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før bivirkningen avtar til ≤ grad 1	
	<i>Første forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² 5-FU-doseendring som i tabell 1
	<i>Andre forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 35 mg/m ² 5-FU-doseendring som i tabell 1
	<i>Tredje forekomst</i>	Avslutt behandlingen

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0

² Utelukker asteni og anoreksi; asteni og anoreksi av grad 3 krever ingen dosejustering

³ Dersom en økning i dosen av ONIVYDE pegylated liposomal til 70 mg/m² tolereres i påfølgende sykluser, skal doseendringer som anbefalt i tabell 1 følges.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført en egen studie av nedsatt leverfunksjon med ONIVYDE pegylated liposomal. Bruk av ONIVYDE pegylated liposomal skal unngås hos pasienter med bilirubin > 2,0 mg/dl, eller

aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) > 2,5 ganger den øvre grensen for normal (ULN) eller > 5 ganger ULN hvis det finnes levermetastaser (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført en egen studie av nedsatt nyrefunksjon med ONIVYDE pegylated liposomal. Det anbefales ikke dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{cr} < 30$ ml/min).

Eldre

Førtien prosent (41 %) av pasientene som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal i det kliniske programmet var ≥ 65 år. Dosejustering anbefales ikke.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ONIVYDE pegylated liposomal hos barn og ungdom ≤ 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

ONIVYDE pegylated liposomal er til intravenøs bruk. Konsentratet må fortynnes før administrering og gis som en enkelt intravenøs infusjon over 90 minutter. Se pkt. 6.6 for nærmere informasjon.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoksisk legemiddel. Bruk av hansker, vernebriller og beskyttelseskler er anbefalt ved håndtering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal. Gravide personale skal ikke håndtere ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Kontraindikasjoner

Tidligere alvorlig overfølsomhet overfor irinotekan eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

ONIVYDE pegylated liposomal er en liposomal formulering av irinotekan og har andre farmakokinetiske egenskaper enn ikke-liposomal irinotekan. Dosekonsentrasjonen og -styrken er forskjellig sammenlignet med ikke-liposomal irinotekan.

ONIVYDE pegylated liposomal tilsvarer ikke andre ikke-liposomale irinotekanformuleringer, og disse skal ikke brukes om hverandre.

Ingen nytte av ONIVYDE pegylated liposomal har blitt påvist hos det begrensede antallet pasienter med tidligere eksponering for ikke-liposomal irinotekan.

Myelosuppresjon/nøytropeni

Det anbefales å overvåke full blodstatus under ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Pasientene må være klar over risikoen for nøytropeni og betydningen av feber. Median tid til nadir for nøytropeni av $\geq$ grad 3 er 23 (område 8–104) dager etter den første dosen av behandlingen med ONIVYDE pegylated liposomal. Febril nøytropeni (kroppstemperatur > 38 °C og nøytrofiltall ≤ 1000 celler/mm³) skal behandles akutt på sykehus med bredspektret intravenøs antibiotika. Det bør ikke settes i gang behandling med ONIVYDE pegylated liposomal hvis det oppstår nøytropen feber, eller hvis det absolutte nøytrofiltallet faller under 1500 celler/mm³. Det har blitt observert sepsis med

nøytropen feber og påfølgende septisk sjokk med fatalt utfall hos pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas, som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal. Hos pasienter som har opplevd alvorlige hematologiske bivirkninger, anbefales dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2). Pasienter med alvorlig benmargssvikt skal ikke behandles med ONIVYDE pegylated liposomal.

Tidligere abdominal bestråling øker risikoen for alvorlig nøytropeni og febril nøytropeni etter ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Det anbefales nøye overvåking av blodtelling, og bruk av myeloide vekstfaktorer skal vurderes for pasienter med tidligere abdominal bestråling. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som får ONIVYDE pegylated liposomal samtidig med strålebehandling.

Pasienter med mangelfull glukuronidering av bilirubin, som pasienter med Gilberts syndrom, kan ha høyere risiko for myelosuppresjon ved behandling med ONIVYDE pegylated liposomal.

Sammenlignet med europeiske pasienter har asiatiske pasienter en økt risiko for alvorlig og febril nøytropeni etter behandling med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (se pkt. 4.8 og 5.2).

Immunsuppressiv virkning og vaksiner

Administrering av levende eller levende, svekkede vaksiner til pasienter med immunforsvar som er nedsatt av kjemoterapeutika, inkludert ONIVYDE pegylated liposomal, kan føre til alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksiner med levende vaksiner skal derfor unngås. Ikke-levende eller inaktiverede vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksiner kan imidlertid være svekket.

Interaksjoner med sterke CYP3A4-induktorer

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres med sterke CYP3A4-enzyminduktorer som antiepileptika (fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin), rifampin, rifabutin og johannesurt med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Det er ikke definert en egnet startdose for pasienter som tar slike antiepileptika eller andre sterke induktorer. Det bør overveies å erstatte disse med ikke-enzyminduserende behandling minst 2 uker før oppstart av ONIVYDE pegylated liposomal-behandling (se pkt. 4.5).

Interaksjoner med sterke CYP3A4-hemmere eller sterke UGT1A1-hemmere

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres med sterke CYP3A4-enzymhemmere (f.eks. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir, vorikonazol). Sterke CYP3A4-hemmere skal seponeres minst 1 uke før ONIVYDE pegylated liposomal-behandling startes.

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres med sterke UGT1A1-hemmere (f.eks. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer.

Diaré

Diaré kan oppstå tidlig (debutere $\leq$ 24 timer etter å ha begynt med ONIVYDE pegylated liposomal) eller sent ($>$ 24 timer) (se pkt. 4.8).

Hos pasienter som får tidlig diaré skal terapeutisk og profylaktisk behandling med atropin vurderes, med mindre det er kontraindisert. Pasienter må gjøres oppmerksom på risikoen for forsinket diaré som kan være svekkende og, i sjeldne tilfeller, livstruende, siden vedvarende løs eller vandig avføring kan føre til dehydrering, elektrolyttubalanse, kolitt, gastrointestinal (GI) ulcerasjon, infeksjon eller sepsis. Så snart første flytende avføring opptrer, skal pasienten begynne å drikke store mengder elektrolytt holdig drikke. Pasientene skal ha loperamid (eller tilsvarende) lett tilgjengelig for å begynne behandling ved sen diaré. Behandling med loperamid skal igangsettes ved første forekomst av mindre fast eller løs avføring, eller så snart det oppstår hyppigere tarmbevegelser enn normalt. Loperamid skal gis til pasienten har vært fri for diaré i minst 12 timer.

Hvis diaréen vedvarer i mer enn 24 timer under bruk av loperamid, skal støttende behandling med oral antibiotika (f.eks. fluorkinolon i 7 dager) vurderes. Loperamid skal ikke brukes i mer enn 48 timer

sammenhengende på grunn av risiko for paralytisk ileus. Hvis diaréen vedvarer i mer enn 48 timer, avbryt behandling med loperamid, overvåk og erstatt elektrolytter i væske og fortsett med antibiotisk støttebehandling til ledsagende symptomer er behandlet.

ONIVYDE pegylated liposomal-behandling skal utsettes til diaréen avtar til $\leq$ grad 1 (avføring 2–3 ganger oftere per dag enn før -behandling). ONIVYDE pegylated liposomal må ikke administreres til pasienter med tarmobstruksjon og kronisk inflammatorisk tarmsykdom før denne er behandlet. Etter diaré av grad 3 eller 4 skal den påfølgende ONIVYDE pegylated liposomal-dosen reduseres (se pkt. 4.2).

Kolinerge reaksjoner

Tidlig diaré kan være ledsaget av kolinerge symptomer som rhinitt, økt spyttdannelse, hetetokter, diaforese, bradykardi, miose og hyperperistaltikk. Ved kolinerge symptomer skal atropin gis.

Akutte infusjonsreaksjoner og relaterte reaksjoner

Det ble rapportert om infusjonsreaksjoner, primært bestående av utslett, urtikaria, periorbitalt ødem eller pruritus, hos pasienter som fikk ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Nye bivirkninger (alle av grad 1 eller grad 2) forekom generelt tidlig under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen, og kun 2 av 10 pasienter ble registrert med bivirkninger etter den femte dosen. Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert akutt infusjonsreaksjon, anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon og angioødem, kan forekomme. ONIVYDE pegylated liposomal skal seponeres ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

Tidligere Whipple-operasjon

Pasienter med tidligere Whipple-operasjon har høyere risiko for alvorlige infeksjoner etter ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-FU og leukovorin (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for tegn på infeksjoner.

Karsykdommer

ONIVYDE pegylated liposomal har vært forbundet med tromboemboliske komplikasjoner, slik som lungeemboli, venetrombose og arteriell tromboemboli. En grundig anamnese skal opptas for å identifisere pasienter med flere risikofaktorer i tillegg til underliggende neoplasme. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på tromboemboli og rådes til å kontakte lege eller sykepleier umiddelbart dersom slike tegn eller symptomer oppstår.

Lungetoksisitet

Interstitiell lungesykdomslignende (ILD-lignende) hendelser med dødelig utfall har forekommet hos pasienter som fikk ikke-liposomal irinotekan. Det er ikke rapportert om noen tilfeller av ILD-lignende hendelser med ONIVYDE pegylated liposomal-behandling i kliniske studier. Risikofaktorer omfatter allerede eksisterende lungesykdom, bruk av pneumotoksiske legemidler, kolonistimulerende faktorer eller tidligere strålebehandling. Pasienter med risikofaktorer må overvåkes nøye med tanke på respirasjonssymptomer før og under ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Et retikulo-nodulært mønster ble observert ved røntgen av brystet hos en liten prosentandel av pasientene som deltok i en klinisk studie med irinotekan. ONIVYDE pegylated liposomal-behandling skal avbrytes ved ny eller tiltagende dyspné, hoste og feber, i påvente av diagnostisk vurdering. ONIVYDE pegylated liposomal skal seponeres hos pasienter med bekreftet ILD-diagnose.

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med hyperbilirubinemi hadde høyere konsentrasjoner av total SN-38 (se pkt. 5.2) og derfor økt risiko for nøytropeni. Full blodstatus skal overvåkes regelmessig hos pasienter med total bilirubin på 1,0–2,0 mg/dl. Forsiktighet må utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 2 ganger øvre normalgrense (ULN); transaminaser > 5 ganger ULN). Forsiktighet må utvises når

ONIVYDE pegylated liposomal gis i kombinasjon med andre hepatotoksiske legemidler, spesielt hos pasienter med tidligere nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av ONIVYDE pegylated liposomal hos pasienter med signifikant nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2).

Undervektige pasienter (kroppsmasseindeks < 18,5 kg/m²)

I den kliniske studien som evaluerte ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV opplevde 5 av 8 undervektige pasienter bivirkninger av grad 3 eller 4, hovedsakelig myelosuppresjon, mens 7 av de 8 pasientene måtte endre dosen ved å øke intervallet mellom dosene eller ved dosereduksjon eller -seponering. Forsiktighet må utvises ved bruk av ONIVYDE pegylated liposomal hos pasienter med kroppsmasseindeks < 18,5 kg/m².

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 33,1 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,65 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om legemiddelinteraksjoner med ONIVYDE pegylated liposomal er hentet fra publisert vitenskapelig litteratur for ikke-liposomal irinotekan.

Interaksjon som påvirker bruken av ONIVYDE pegylated liposomal

Sterke CYP3A4-induktorer

Pasienter som samtidig får ikke-liposomal irinotekan og CYP3A4-enzyminduserende antiepileptika som fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin, har vesentlig redusert eksponering for irinotekan (AUC redusert med 12 % med johannesurt, 57–79 % med fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) og SN-38 (AUC redusert med 42 % med johannesurt, 36–92 % med fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin). Derfor kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal og CYP3A4-induktorer redusere den systemiske eksponeringen for ONIVYDE pegylated liposomal.

Sterke CYP3A4-hemmere og UGT1A1-hemmere

Pasienter som får samtidig ikke-liposomal irinotekan og ketokonazol, en CYP3A4- og UGT1A1-hemmer, har 109 % økt eksponering for SN-38. Derfor kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal og andre hemmere av CYP3A4 (f.eks. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir, vorikonazol) øke den systemiske eksponeringen for ONIVYDE pegylated liposomal. Basert på legemiddelinteraksjonen mellom ikke-liposomal irinotekan og ketokonazol kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal og andre hemmere av UGT1A1 (f.eks. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) også øke den systemiske eksponeringen for ONIVYDE pegylated liposomal.

Ifølge den farmakokinetiske populasjonsanalysen forandrer ikke samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV farmakokinetikken til ONIVYDE pegylated liposomal.

Antineoplastiske midler (inkludert flucytosin som et prodrug for 5-fluorouracil)

Bivirkninger av irinotekan, slik som myelosuppresjon, kan forverres av andre antineoplastiske midler med en tilsvarende bivirkningsprofil.

ONIVYDE pegylated liposomal har ingen kjente interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen med ONIVYDE pegylated liposomal og 7 måneder etter. Menn bør bruke kondom under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal og 4 måneder etter.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av ONIVYDE pegylated liposomal hos gravide kvinner. ONIVYDE pegylated liposomal kan skade fosteret når det administreres til den gravide kvinnen, ettersom virkestoffet irinotekan har vist seg å være embryotoksisk og teratogent hos dyr (se pkt. 5.3). Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen til irinotekan skal derfor ONIVYDE pegylated liposomal ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig. Hvis ONIVYDE pegylated liposomal brukes under graviditet, eller hvis pasienten oppdager at hun er gravid under behandlingen, må pasienten informeres om risikoen for skade på fosteret.

Amming

Det er ukjent om ONIVYDE pegylated liposomal eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger av ONIVYDE pegylated liposomal hos spedbarn som ammes er ONIVYDE pegylated liposomal kontraindisert ved amming (se punkt 4.3). Pasientene skal ikke amme før én måned etter den siste dosen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på virkningen av ONIVYDE pegylated liposomal på fertilitet hos mennesker. Ikke-liposomal irinotekan har vist seg å forårsake atrofi i reproduksjonsorganer hos hanner og hunner etter flere daglige doser av irinotekan hos dyr (se pkt. 5.3). Før oppstart av behandling med ONIVYDE pegylated liposomal bør man vurdere å gi pasienter råd om kjønnsellebevaring.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ONIVYDE pegylated liposomal har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene skal utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen er basert på den kliniske studien NAPOLI-1. Følgende bivirkninger, som anses som muligens eller sannsynligvis relatert til administrering av ONIVYDE pegylated liposomal, er rapportert hos 264 pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas, hvorav 147 fikk ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi (100 mg/m²) og 117 fikk ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) i kombinasjon med 5-FU/LV.

De mest vanlige bivirkningene (forekomst ≥ 20 %) ved ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV var diaré, kvalme, brekninger, redusert appetitt, nøytropeni, fatigue (tretthet), asteni, anemi, stomatitt og pyreksi. De mest vanlige alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) ved ONIVYDE pegylated liposomal-behandling var diaré, brekninger, febril nøytropeni, kvalme, pyreksi, sepsis, dehydrering, septisk sjokk, pneumoni, akutt nyresvikt og trombocytopeni.

Andelen bivirkninger som førte til permanent seponering av behandlingen var 11 % for ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen og 12 % for monoterapi-armen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering var infeksjon og diaré for ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen, og brekninger og diaré for monoterapi-armen.

Bivirkningstabell

Bivirkninger beskrevet i dette avsnittet kommer fra studiedata og erfaring etter markedsføring av ONIVYDE pegylated liposomal.

Bivirkninger som kan oppstå under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal er oppsummert nedenfor og er vist etter organklasser og frekvenskategori (tabell 3). Innenfor hvert organklasser og frekvenskategori er bivirkninger presentert etter avtagende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene som brukes for bivirkninger er: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)* og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkninger rapportert med ONIVYDE pegylated liposomal-behandling

MedDRA-organklasser	Bivirkningsfrekvens*
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<u>Vanlige</u> : Septisk sjokk, sepsis, pneumoni, febril nøytropeni, gastroenteritt, oral candidose <u>Mindre vanlige</u> : Biliær sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<u>Svært vanlige</u> : Nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni <u>Vanlige</u> : Lymfopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<u>Mindre vanlige</u> : Overfølsomhet <u>Ikke kjent</u> : Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<u>Svært vanlige</u> : Hypokalemi, hypomagnesemi, dehydrering, redusert appetitt <u>Vanlige</u> : Hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi
Psykiatriske lidelser	<u>Vanlige</u> : Insomni
Nevrologiske sykdommer	<u>Svært vanlige</u> : Svimmelhet <u>Vanlige</u> : Kolinergt syndrom, dysgeusi
Hjertesykdommer	<u>Vanlige</u> : Hypotensjon
Karsykdommer	<u>Vanlige</u> : Lungeembolisme, embolisme, dyp venetrombose <u>Mindre vanlige</u> : Trombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<u>Vanlige</u> : Dyspné, dysfoni <u>Mindre vanlige</u> : Hypoksi
Gastrointestinale sykdommer	<u>Svært vanlige</u> : Diaré, brekninger, kvalme, abdominale smerter, stomatitt <u>Vanlige</u> : Kolitt, hemoroider <u>Mindre vanlige</u> : Øsofagitt, proktitt
Sykdommer i lever og galleveier	<u>Vanlige</u> : Hypoalbuminemi
Hud- og underhudssykdommer	<u>Svært vanlige</u> : Alopesi <u>Vanlige</u> : Pruritus <u>Mindre vanlige</u> : Urticaria, utslett, makulopapuløst utslett, misfargede negler <u>Ikke kjent</u> : Erytem

MedDRA-organklassesystem	Bivirkningsfrekvens*
Sykdommer i nyre og urinveier	<u>Vanlige</u> : Akutt nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<u>Svært vanlige</u> : Pyreksi, perifert ødem, betente slimhinner, fatigue (tretthet), asteni <u>Vanlige</u> : Infusjonsrelatert reaksjon, ødem
Undersøkelser	<u>Svært vanlige</u> : Vektreduksjon <u>Vanlige</u> : Forhøyet bilirubin, forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet aspartataminotransferase, forhøyet INR (internasjonalt normalisert ratio)

* Sjelden forekomst av bivirkninger kan ikke beregnes ut fra NAPOLI-1-studien på grunn av det lave pasientantallet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger ble observert i den kliniske studien NAPOLI-1:

Myelosuppresjon

Myelosuppresjon (nøytropeni/leukopeni, trombocytopeni og anemi) var mer vanlig i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen sammenlignet med kontrollarmen med 5-FU/LV.

Nøytropeni/leukopeni

Nøytropeni/leukopeni var den mest fremtredende vesentlige hematologiske toksisiteten. Nøytropeni av grad 3 eller mer forekom oftere hos pasienter som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4 %), sammenlignet med pasienter som ble behandlet med 5-FU/LV (1,5 %). Nøytropen feber/sepsis forekom oftere i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-kombinasjonsarmen [hos 4 pasienter (3,4 %)] sammenlignet med kontrollarmen med 5-FU/LV [hos 1 pasient (0,7 %)].

Trombocytopeni

Trombocytopeni av grad 3 eller mer forekom hos 2,6 % av pasientene som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV og 0 % hos pasientene som ble behandlet med 5-FU/LV.

Anemi

Anemi av grad 3 eller mer forekom hos 10,3 % av pasientene som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV og hos 6,7 % av pasientene som ble behandlet med 5-FU/LV.

Akutt nyresvikt

Nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt har blitt påvist, vanligvis hos pasienter som får volumtap som følge av kvalme/brekninger og/eller diaré. Det ble rapportert om akutt nyresvikt hos 6 av 117 pasienter (5,1 %) i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen, 10 av 147 (6,8 %) i armen med ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi, og 6 av 134 pasienter (4,5 %) i 5-FU/LV-armen.

Diaré og relaterte bivirkninger

Diaré er en svært vanlig bivirkning som fører til kolitt, ileus, gastroenteritt, fatigue (tretthet), dehydrering, vekttap, nyretoksitet, hyponatremi, og hypokalemi. Nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt har blitt påvist, vanligvis hos pasienter som fikk volumtap som følge av kvalme/brekninger og/eller diaré. I den kliniske studien forekom diaré av grad 3 eller grad 4 hos 15 av de 117 pasientene (12,8 %) som fikk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. For pasienter som fikk sen diaré, var median tid før diareen debuterte 8 dager etter den forrige dosen ONIVYDE pegylated liposomal. Tidlig diaré, som typisk oppstår ≤ 24 timer etter doseadministrering, kan forekomme og er vanligvis forbigående. Tidlig diaré kan også være ledsaget av kolinerge symptomer som kan omfatte rhinitt, økt spyttdannelse, hetetokter, diaforese, bradykardi, miose og

hyperperistaltikk som kan fremkalle abdominale kramper. I den kliniske studien fikk 35 pasienter (29,9 %) tidlig diaré, og det oppsto kolinerge bivirkninger hos 4 pasienter (3,4 %) som fikk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Seponer ONIVYDE pegylated liposomal ved diaré av grad 2–4 og iverksett behandling for diaré. Når diaréen har avtatt til grad 1 gjenopptas ONIVYDE pegylated liposomal med redusert dose (se pkt. 4.2).

Infusjonsreaksjon

Det ble rapportert om akutte infusjonsreaksjoner hos 8 av 117 pasienter (6,8 %) i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen, 3 av 147 (2,0 %) i armen med ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi og 8 av 134 pasienter (6,0 %) i 5-FU/LV-armen.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Samlet sett ble det ikke rapportert om betydelige kliniske forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom pasienter ≥ 65 år og pasienter < 65 år, selv om forekomsten av seponering (14,8 % vs. 7,9 %) var høyere i den førstnevnte gruppen som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV i NAPOLI-1-studien, og i noen tilfeller forsvant ikke bivirkningene. Bivirkninger av grad 3 eller mer, og alvorlige bivirkninger oppstått under behandling, forekom oftere hos pasienter < 65 år (84,1 % og 50,8 %) sammenlignet med pasienter ≥ 65 år (68,5 % og 44,4 %). I studien av adenokarsinom i pankreas opplevde derimot pasienter > 75 år ($n = 12$) oftere alvorlige bivirkninger, økt intervall mellom dosene, dosereduksjon og seponering sammenlignet med pasienter ≤ 75 år ($n = 105$) ved behandling med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Asiatisk populasjon

Sammenlignet med europeere ble det hos asiatiske pasienter observert lavere forekomst av diaré [14 (19,2 %) av 73 europeere hadde diaré $\geq$ grad 3 diaré, og 1 av 33 (3,3 %) asiater hadde diaré $\geq$ grad 3], men høyere forekomst av, og alvorligere, nøytropeni. Hos pasienter som fikk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV var forekomsten av nøytropeni $\geq$ grad 3 høyere blant asiatiske pasienter [18 av 33 (55 %)] sammenlignet med europeiske pasienter [13 av 73 (18 %)]. Det ble rapportert om nøytropen feber / nøytropen sepsis hos 6 % av de asiatiske pasientene sammenlignet med 1 % av de europeiske pasientene. Dette samsvarer med den farmakokinetiske populasjonsanalysen, som viste lavere eksponering for irinotekan og høyere eksponering for den aktive metabolitten SN-38 hos asiater enn hos europeere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

I kliniske studier av ikke-liposomal irinotekan administrert med ukentlig dosering, hadde pasienter med svakt forhøyet totalbilirubinnivå i serum ved baseline (1,0 til 2,0 mg/dl) en signifikant større sannsynlighet for å få nøytropeni av grad 3 eller 4 i første syklus, enn dem som hadde lavere bilirubinnivå enn 1,0 mg/dl.

Pasienter med tidligere Whipple-operasjon

I den kliniske studien som evaluerte ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV hadde pasienter med tidligere Whipple-operasjon høyere risiko for alvorlige infeksjoner etter behandling med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV [9 av 29 (30 %)], sammenlignet med 11 av 88 (12,5 %) pasienter uten tidligere Whipple-operasjon.

Pasienter med UGT1A1-allel

Personer som er homozygot 7/7 for UGT1A1*28-allelet har økt risiko for nøytropeni fra ikke-liposomal irinotekan. I den kliniske studien som evaluerte ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV var hyppigheten av nøytropeni $\geq$ grad 3 hos disse pasientene [2 av 7 (28,6 %)] tilsvarende hyppigheten hos pasienter som ikke var homozygot for UGT1A1*28-allelet, og som fikk en startdose av ONIVYDE pegylated liposomal på 70 mg/m² [30 av 110 (27,3 %)] (se pkt. 5.1).

Undervektige pasienter (kroppsmasseindeks < 18,5 kg/m²)

I den kliniske studien som evaluerte ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV opplevde 5 av 8 undervektige pasienter en bivirkning av grad 3 eller 4, hovedsakelig myelosuppresjon, mens 7 av de 8 pasientene måtte endre dosen ved å øke intervallet mellom dosene eller ved dosereduksjon eller -seponering (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble ONIVYDE pegylated liposomal administrert i doser på opptil 210 mg/m² til pasienter med ulike former for kreft. Bivirkningene hos disse pasientene tilsvarte dem som ble rapportert ved anbefalt dose og regime.

Det har vært rapportert om overdosering med ikke-liposomal irinotekan ved doser på opptil ca. det dobbelte av anbefalte terapeutisk dose irinotekan, noe som kan være fatalt. De mest signifikante bivirkningene som ble rapportert var alvorlig nøytropeni og alvorlig diaré.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av ONIVYDE pegylated liposomal. Maksimal støttebehandling bør igangsettes for å forhindre dehydrering som følge av diaré og for å behandle eventuelle infeksiose komplikasjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Topoisomerase I (TOP-I)-hemmere. ATC-kode: L01CE02

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i ONIVYDE pegylated liposomal er irinotekan (topoisomerase I-hemmer) innkapslet i en lipidvesikkel med dobbel membran eller et liposom.

Irinotekan er et derivat av kamptotesin. Kamptotesiner virker som spesifikke hemmere av enzymet DNA-topoisomerase I. Irinotekan og den aktive metabolitten SN-38 bindes reversibelt til topoisomerase I-DNA-komplekset og induserer enkelttrådede DNA-lesjoner som blokkerer DNA-replikasjonsgaffelen og er ansvarlig for cytotoxisiteten. Irinotekan metaboliseres av karboksylesterase til SN-38. SN-38 er ca. 1000 ganger så potent som irinotekan som hemmer av topoisomerase I opprenset fra tumorcellelinjer fra mennesker og gnagere.

Farmakodynamiske effekter

I dyremodeller har ONIVYDE pegylated liposomal vist seg å øke irinotekan-nivået i plasma og forlenge eksponeringen for den aktive metabolitten SN-38 på tumorstedet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av ONIVYDE pegylated liposomal ble undersøkt i en multinasjonal, randomisert, åpen, kontrollert klinisk studie (NAPOLI-1) som testet to behandlingsregimer for pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas som hadde dokumentert sykdomsprogresjon etter gemcitabinbehandling eller behandling som inkluderte gemcitabin. Studien var utformet for å vurdere

den kliniske effekten og sikkerheten ved bruk av ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi eller ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV sammenlignet med en aktiv kontrollarm med 5-FU/LV.

Pasientene som ble randomisert til ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV fikk 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal som intravenøs infusjon over 90 minutter, etterfulgt av 400 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 2400 mg/m² 5-FU intravenøst over 46 timer, administrert annenhver uke. Pasienter som var homozygot for UGT1A1*28-allelet fikk en lavere startdose av ONIVYDE pegylated liposomal (se pkt. 4.2). Pasientene som ble randomisert til 5-FU/LV fikk 200 mg/m² leukovorin intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 2000 mg/m² 5-FU intravenøst over 24 timer, administrert på dag 1, 8, 15 og 22 av en 6-ukers syklus. Pasientene som ble randomisert til ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi fikk 100 mg/m² som intravenøs infusjon over 90 minutter hver 3. uke.

Hovedkriteriene for utvelgelse av pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas til den kliniske studien NAPOLI-1, var Karnofsky-funksjonsstatus (Karnofsky Performance Status, KPS) ≥ 70 , normalt bilirubinnivå, transaminasenivå $\leq 2,5$ ganger ULN eller ≤ 5 ganger ULN for pasienter med levermetastaser og albumin $\geq 3,0$ g/dl.

Totalt 417 pasienter ble randomisert til ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen (N = 117), armen med ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi (N = 151) og 5-FU/LV-armen (N = 149). Pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved inkludering var godt balansert mellom studiearmene.

I ITT-populasjonen ("intent-to-treat", alle randomiserte) var median alder 63 år (31–87 år), 57 % var menn, og 61 % var europeiske og 33 % var asiatiske. Gjennomsnittlig albuminnivå ved baseline var 3,6 g/dl, og KPS ved baseline var 90–100 hos 55 % av pasientene. Sykdomskarakteristika omfattet 68 % pasienter med levermetastaser og 31 % med lungemetastaser; 12 % av pasientene hadde ikke tidligere fulgt behandlingslinjer for metastaser, 56 % av pasientene hadde fulgt 1 behandlingslinje for metastaser, 32 % av pasientene hadde fulgt 2 eller flere behandlingslinjer for metastaser.

Pasientene fikk behandling helt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Primært mål på utfall var total overlevelse (OS). Ytterligere mål på utfall omfattet progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR). Resultatene er vist i tabell 4. Total overlevelse er illustrert i figur 1.

Tabell 4 Effekteresultater fra den kliniske studien NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Total overlevelse ¹		
Antall dødsfall, n (%)	75 (64)	80 (67)
Median total overlevelse (måneder)	6,1	4,2
(95 % KI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Hasard ratio (95 % KI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-verdi ⁴	0,0122	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ^{1,2}		
Død eller progresjon, n (%)	83 (71)	92 (77)

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Median PFS (måneder)	3,1	1,5
(95 % KI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Hasard ratio (95 % KI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-verdi ⁴	0,0001	
Objektiv responsrate ²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % KI av rate ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Rateforskjell (95 % KI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p-verdi ⁶	< 0,0001	

¹ Median er Kaplan-Meier-estimat av median overlevelsestid

² Ifølge RECIST-retningslinjene, v 1.1.

³ Cox-modellanalyse

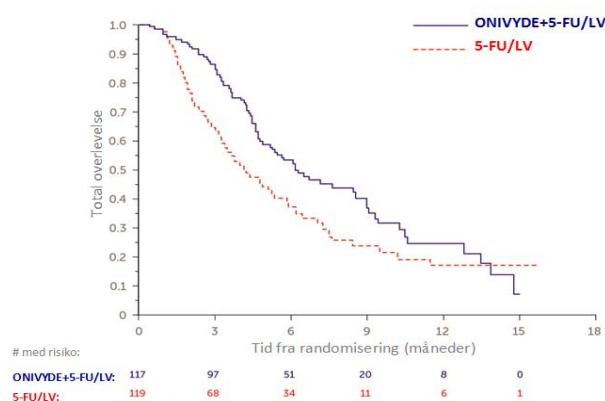
⁴ Ustratifisert log-rank-test

⁵ Basert på normalapproksimasjon

⁶ Fishers eksakte test

Forkortelser: 5-FU/LV = 5-fluorouracil/leukovorin; KI = konfidensintervall

Figur 1 Total overlevelse



Ingen nytte av ONIVYDE pegylated liposomal har blitt påvist hos det begrensede antallet pasienter med tidligere eksponering for ikke-liposomal irinotekan.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ONIVYDE pegylated liposomal i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av adenokarsinom i pankreas (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Liposom-innkapsling av irinotekan forlenger sirkulasjonen og begrenser distribusjonen i forhold til ikke-liposomal irinotekan.

Farmakokinetikken til total irinotekan og total SN-38 i plasma ble evaluert hos pasienter med kreft som fikk ONIVYDE pegylated liposomal, alene eller som del av kombinasjonskemoterapi, med doser på mellom 50 og 155 mg/m². De farmakokinetiske parameterne for total irinotekan og SN-38-analytter etter administrering av 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Oversikt over gjennomsnittlig (± standardavvik) total irinotekan og total SN-38

Analytt	FK-parametere	Enhet	Geometrisk gjennomsnitt, ONIVYDE pegylated liposomal (95 % KI) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Ikke-liposomal irinotekan gjennomsnitt (SD) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Total irinotekan	AUC	t×ng/ml	919 228 (845 653-999 204)	10 529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28 353 (27 761-28 958)	1492 (452)
	Clearance (Cl)	l/t/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volum (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2-effektiv}	t	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Total SN-38	AUC	t×ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2-effektiv}	t	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = standardavvik

AUC = areal under plasmakonsentrasjonskurven (ekstrapolert til det uendelige for ONIVYDE pegylated liposomal og AUC_{24t} for ikke-liposomal irinotekan)

C_{max}= maksimal plasmakonsentrasjon

t_{1/2-effektiv}= effektiv halveringstid

^aVerdiene er estimert ut fra farmakokinetisk populasjonsanalyse

^bN = 353 gjelder alle personene i den farmakokinetiske populasjonsanalysen

^cVerdiene er hentet fra publiserte data [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15. juni 2006;12:3782–91]

Distribusjon

Direkte måling av liposomal irinotekan viser at 95 % av irinotekan forblir liposom-innkapslet under sirkulasjon. Ikke-liposomal irinotekan fremviser et stort distribusjonsvolum (138 l/m²).

Distribusjonsvolumet for ONIVYDE pegylated liposomal på 70 mg/m² var 2,6 l/m², noe som tyder på at ONIVYDE pegylated liposomal i høy grad er begrenset til vaskulær væske.

ONIVYDE pegylated liposomal har ubetydelig (< 0,44 % av total irinotekan i ONIVYDE pegylated liposomal) plasmaproteinbinding. Ikke-liposomal irinotekan har moderat (30 til 68 %) plasmaproteinbinding, og SN-38 er bundet i høy grad til humane plasmaproteiner (ca. 95 %).

Biotransformasjon

Irinotekan som frisettes fra liposom-innkapsling følger en lignende metabolismevei som den som er rapportert med ikke-liposomal irinotekan.

Metaboliseringen av irinotekan til den aktive metabolitten SN-38 medieres av karboksylesterase-enzymet. *In vitro*-studier indikerer at irinotekan, SN-38 og en annen metabolitt, aminopentankarboksylysyre (aminopentane carboxylic acid, APC) ikke hemmer cytokrom P-450-isozymer. SN-38 konjugeres deretter overveiende av enzymet UDP-glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) for å danne en glukuronidmetabolitt. UGT1A1-aktivitet er redusert hos personer med genetiske polymorfismer som fører til redusert enzymaktivitet, som polymorfismen UGT1A1*28. I den farmakokinetiske populasjonsanalysen hos pasienter med ONIVYDE pegylated liposomal fra en undergruppe med UGT1A1*28-genotypetesting, hvor analysen justerte for den lavere dosen administrert til pasienter som var homozygote for UGT1A1*28-allelet, hadde pasienter som var homozygote (N = 14) og ikke-homozygote (N = 244) for dette allelet gjennomsnittlige steady state-konsentrasjoner av total SN-38 på henholdsvis 1,06 og 0,95 ng/ml.

Eliminasjon

Eliminasjonen av ONIVYDE pegylated liposomal og ikke-liposomal irinotekan er ikke fullstendig klarlagt hos mennesker.

Utskillelsen av ikke-liposomal irinotekan i urin er 11 til 20 %; SN-38 < 1 %; og SN-38-glukuronid er 3 %. Samlet utskillelse av irinotekan og metabolitter (SN-38 og SN-38-glukuronid) med galle og urin var, i løpet av et tidsrom på 48 timer etter administrering av ikke-liposomal irinotekan til to pasienter, fra ca. 25 % (100 mg/m²) til 50 % (300 mg/m²).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført en egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse hadde en lett-til-moderat nedsatt nyrefunksjon ingen effekt på eksponeringen for total SN-38 etter justering for kroppsflateareal. Analysen omfattet 68 pasienter med moderat (Cl_{cr} 30–59 ml/min), 147 pasienter med lett (Cl_{cr} 60–89 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og 135 pasienter med normal nyrefunksjon (Cl_{cr} > 90 ml/min). Det var ikke tilstrekkelig med data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (Cl_{cr} < 30 ml/min) til å vurdere effekten av dette på farmakokinetikken (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført en egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse hadde pasienter med totalbilirubinkonsentrasjoner på 1–2 mg/dl (n = 19) ved baseline, gjennomsnittlige steady state-konsentrasjoner for total SN-38 som var forhøyet med 37 % (henholdsvis 0,98 [95 % KI: 0,94–1,02] og 1,29 [95 % KI: 1,11–1,5] ng/ml) sammenlignet med pasienter med bilirubinkonsentrasjoner på < 1 mg/dl (n = 329) ved baseline. Det var imidlertid ingen effekt av forhøyede ALAT/ASAT-konsentrasjoner på totalkonsentrasjoner av SN-38. Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med totalbilirubin på mer enn 2 ganger ULN.

Andre spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen av pasienter i alderen 28 til 87 år, hvorav 11 % var ≥ 75 år, tyder på at alder ikke har noen betydelig klinisk effekt på eksponeringen for irinotekan og SN-38. Den farmakokinetiske populasjonsanalysen av 196 mannlige og 157 kvinnelige pasienter tyder på at kjønn ikke hadde noen betydelig klinisk effekt på eksponeringen for irinotekan og SN-38 etter justering for kroppsflateareal.

Etnisk opprinnelse

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen tyder på at asiater har 56 % lavere gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av total irinotekan (henholdsvis 3,93 [95 % KI: 3,68–4,2] og 1,74 [95 % KI: 1,58–

1,93] mg/l) og 8 % høyere gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon av total SN-38 (henholdsvis 0,97 [95 % KI: 0,92–1,03] og 1,05 [95 % KI: 0,98–1,11] ng/ml) enn europeere.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en sammenslått analyse fra 353 pasienter ble høyere $C_{\max}$ av SN-38 i plasma forbundet med økt sannsynlighet for nøytropeni, og høyere $C_{\max}$ av total irinotekan i plasma ble forbundet med økt sannsynlighet for diaré.

I kliniske studie som undersøker effektiviteten av ONIVYDE pegylated liposomal ble høyere plasmaeksponeringer for total irinotekan og SN-38, for pasienter i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-behandlingsarmen, forbundet med lengre OS og PFS samt med høyere ORR (objektiv responsrate).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med enkeltdoser og gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder, var målorganene for toksisitet magetarmkanalen og blodsystemet. Alvorlighetsgraden av effektene var doserelatert og reversibel. NOAEL-verdi (no observed adverse effect level) hos rotter og hunder etter 90 minutter intravenøs infusjon med ONIVYDE pegylated liposomal én gang hver 3. uke i 18 uker var 155 mg/m². I farmakologiske sikkerhetsstudier med hunder hadde ONIVYDE pegylated liposomal ingen effekt på kardiovaskulære, hemodynamiske, elektrokardiografiske eller respiratoriske parametere ved doser på opptil 18 mg/kg eller 360 mg/m². I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter ble det ikke observert funn som tydet på toksisitet knyttet til sentralnervesystemet.

Gentoksisk og karsinogen potensiale

Det er ikke utført gentoksitetsstudier med ONIVYDE pegylated liposomal. Ikke-liposomal irinotekan og SN-38 var gentoksisk *in vitro* ved kromosomavvikstest på CHO-celler og *in vivo* ved mikrokjernetest med mus. I andre studier med irinotekan har de vist seg å være blottet for mutagent potensiale i Ames test.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med ONIVYDE pegylated liposomal. For ikke-liposomal irinotekan ble det, hos rotter behandlet én gang i uken i 13 uker med maksimal dose på 150 mg/m², ikke rapportert om noen behandlingsrelaterte tumorer 91 uker etter avsluttet behandling. Under disse forholdene var det en signifikant lineær sammenheng mellom dose og forekomst av kombinasjon av endometrielle stromale polypper i uterinhornet og endometriestromasarkomer. Irinotekan anses som et potensielt karsinogen på grunn av sin virkningsmekanisme.

Reproduksjonstoksitet

Det er ikke utført studier på reproduksjons- og utviklingstoksitet med ONIVYDE pegylated liposomal.

Ikke-liposomal irinotekan var teratogent hos rotter og kaniner ved lavere doser enn terapeutisk dose for mennesker. Hos rotter hadde avkom, som var født av behandlede dyr og som hadde utvendige misdannelser, redusert fertilitet. Dette ble ikke sett hos morfologisk normalt avkom. Hos drektige rotter var placentavekt redusert, og hos avkommet var det en reduksjon i fostrenes levedyktighet og en økning i unormal atferd.

Ikke-liposomal irinotekan forårsaket atrofi i reproduksjonsorganer både hos hannrotter og -hunder etter flere daglige doser på henholdsvis 20 mg/kg og 0,4 mg/kg. Disse virkningene var reversible etter opphør av behandlingen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Liposomdannende lipider

1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol

N-(karbonyl-metoksypolyetylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE)

Andre hjelpestoffer

Sukrose-oktasulfat

2- [4- (2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]-etansulfonsyre (HEPES-buffer)

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnete infusjonsvæsken er demonstrert ved 15 °C – 25 °C i opptil 6 timer eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i høyst 24 timer.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass med grå klorbutylpropp og en aluminiumsforsegling med avtagbart lokk, som inneholder 10 ml konsentrat.

Hver pakning inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoxisk legemiddel, og det skal utvises forsiktighet ved håndtering av dette. Bruk av hansker, vernebriller og beskyttelsesklær er anbefalt ved håndtering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal. Dersom dispersjonen kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis dispersjonen kommer i kontakt med

slimhinner, skal de skylles grundig med vann. Gravid personale skal ikke håndtere ONIVYDE pegylated liposomal med tanke på legemidlets cytotoksiske egenskaper.

Klargjøring av dispersjonen og administrering

ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en steril liposomal dispersjon med en konsentrasjon på 4,3 mg/ml og må fortynnes før administrering ved bruk av en nål som ikke er større enn 21 gauge. Fortynn med glukose 50 ng/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å klargjøre en dispersjon med riktig dose av ONIVYDE pegylated liposomal fortynnet til et endelig volum på 500 ml. Bland den fortynnete dispersjonen ved forsiktig omvending. Den fortynnete dispersjonen er klar til svakt hvit til svakt melkehvitt og uten synlige partikler.

ONIVYDE pegylated liposomal skal administreres før LV etterfulgt av 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke administreres som bolusinjeksjon eller ufortynnet dispersjon.

Aseptisk teknikk må følges under klargjøring av infusjonen. ONIVYDE pegylated liposomal er kun til engangsbruk.

Det skal utvises forsiktighet for å unngå ekstravasasjon, og infusjonsstedet skal overvåkes med tanke på tegn på inflammasjon. Dersom ekstravasasjon skulle forekomme, må stedet skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og/eller sterilt vann, og det anbefales å legge is på området.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1130/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. oktober 2016

Dato for siste fornyelse: 16. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
irinotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 43 mg irinotekan anhydros fri base (som irinotekan
sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:
DSPC
Kolesterol
MPEG-2000-DSPE
Sukrose-oktasulfat
HEPES-buffer
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
43 mg/10 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortynning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG
FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) tilsvare ikke andre ikke-liposomale formuleringer. Skal
ikke brukes om hverandre.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet og som risikoavfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1130/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
irinotekan
Intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

43 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon irinotekan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.
Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ONIVYDE pegylated liposomal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ONIVYDE pegylated liposomal
3. Hvordan du bruker ONIVYDE pegylated liposomal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ONIVYDE pegylated liposomal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ONIVYDE pegylated liposomal er og hva det brukes mot

Hva ONIVYDE pegylated liposomal er og hvordan det virker

ONIVYDE pegylated liposomal er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet irinotekan. Dette virkestoffet er innkapslet i ørsmå lipidpartikler (fettpartikler) kalt liposomer.

Irinotekan tilhører en gruppe kreftlegemidler kalt «topoisomerase-hemmere». Det blokkerer et enzym kalt topoisomerase I, som er involvert i delingen av cellenes DNA. Dette hindrer kreftcellene i å formere seg og vokse, og kreftcellene vil til slutt dø.

Liposomene forventes å hope seg opp i svulsten og frisetts legemidlet langsomt over tid, slik at det dermed virker lenger.

Hva ONIVYDE pegylated liposomal brukes mot

ONIVYDE pegylated liposomal brukes til å behandle voksne pasienter med metastatisk pankreaskreft (kreft i bukspyttkjertelen som allerede har spredd seg til andre steder i kroppen) som tidligere har fått kreftbehandling med et legemiddel kalt gemcitabin. ONIVYDE pegylated liposomal brukes sammen med andre kreftlegemidler, kalt 5-fluorouracil og leukovorin.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om hvordan ONIVYDE pegylated liposomal virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker ONIVYDE pegylated liposomal

Følg nøye alle anvisningene du har fått av legen. De kan være forskjellige fra informasjonen i dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke ONIVYDE pegylated liposomal

- dersom du tidligere har opplevd kraftig allergi overfor irinotekan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker ONIVYDE pegylated liposomal

- hvis du noen gang har hatt leverproblemer eller gulsott
- hvis du noen gang har hatt lungesykdom eller tidligere har fått legemidler (kolonistimulerende faktorer) som øker blodtallet, eller strålebehandling
- hvis du bruker andre legemidler (se avsnittet «Andre legemidler og ONIVYDE pegylated liposomal»)
- hvis du planlegger å få vaksine, ettersom mange vaksiner ikke må gis under kjemoterapi
- hvis du er på en saltfattig diett, ettersom dette legemidlet inneholder natrium

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal

- hvis du opplever plutselig kortpustethet, hetetokter, hodepine, utslett eller elveblest (kløende utslett med røde blemmer på huden som oppstår plutselig), kløe, hevelser rundt øynene, tetthet i brystet eller halsen under eller kort etter infusjonen
- hvis du har feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjon
- hvis du får diaré med hyppig flytende avføring, og ikke har fått dette under kontroll etter 12 til 24 timers behandling (se nedenfor)
- hvis du blir tungpusten eller hoster
- hvis du får tegn eller symptomer på blodpropp, slik som plutselige smerter og hevelse i et ben eller en arm, plutselig forekomst av hoste, brystmerter eller pustevansker

Hva du skal gjøre hvis du får diaré

Så snart første flytende avføring opptrer, bør du begynne å drikke store mengder rehydrerende væsker (f.eks. vann, sodavann, brus, suppe) for å unngå at kroppen taper for mye væske og salter. Kontakt lege umiddelbart for å få egnet behandling. Legen kan gi deg et legemiddel som inneholder loperamid, til å begynne behandling hjemme, men det må ikke brukes i mer enn 48 timer sammenhengende. Kontakt lege dersom den løse avføringen vedvarer.

Blodprøver og medisinske undersøkelser

Før du begynner behandling med ONIVYDE pegylated liposomal vil legen ta blodprøver (eller gjøre andre medisinske undersøkelser) for å fastsette hvilken startdose som er best for deg. Du vil trenge ytterligere (blodprøver eller andre) prøver i løpet av behandlingen, slik at legen kan overvåke blodcellene og vurdere hvordan du responderer på behandlingen. Det kan hende legen må justere dosen eller behandlingen din.

Barn og ungdom

ONIVYDE pegylated liposomal er ikke anbefalt til bruk hos ungdom og barn under 18 år.

Andre legemidler og ONIVYDE pegylated liposomal

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen, hvis du tidligere har fått irinotekan i en eller annen form.

ONIVYDE pegylated liposomal må ikke brukes i stedet for andre legemidler som inneholder irinotekan, fordi det virker på en annen måte når det er innkapslet i liposomene enn når det gis i fri form.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du allerede får, eller nylig har fått kjemoterapi og/eller strålebehandling eller behandling med flucytosin som er et legemiddel mot sopp.

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen hvis du også tar følgende legemidler, siden disse reduserer nivået av irinotekan i kroppen:

- fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin (legemidler som brukes til å behandle kramper og fall)
- rifampicin og rifabutin (legemidler som brukes til å behandle tuberkulose)
- johannesurt (naturlig legemiddel som brukes til å behandle depresjon og nedsatt stemningsleie)

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen hvis du også tar følgende legemidler, siden disse øker nivået av irinotekan i kroppen:

- ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol (legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- klaritromycin (et antibiotikum som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, atazanavir (legemidler mot hiv-infeksjon)
- regorafenib (et legemiddel som brukes til å behandle visse krefttyper)
- telaprevir (et legemiddel som brukes til å behandle en leversykdom kalt hepatitt C)
- nefazodon (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon og nedsatt stemningsleie)
- gemfibrozil (legemiddel som brukes til å behandle høye fettnivåer i blodet)

Inntak av ONIVYDE pegylated liposomal sammen med mat og drikke

Unngå å spise grapefrukt og drikke grapefruktjuice mens du får ONIVYDE pegylated liposomal, ettersom dette kan øke nivået av irinotekan i kroppen.

Graviditet, amming og fertilitet

Du må ikke få ONIVYDE pegylated liposomal hvis du er gravid, da det kan skade fosteret. Snakk med lege dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Snakk med lege dersom du planlegger å bli gravid. Hvis du får ONIVYDE pegylated liposomal, skal du ikke amme før én måned etter den siste dosen.

Snakk med legen før du får dette legemidlet, om mulig risiko med legemidlet og alternativer for å bevare din evne til å få barn.

Under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal og i syv måneder etterpå må du bruke sikker prevensjon som passer deg, for å unngå å bli gravid i dette tidsrommet. Menn bør bruke kondom under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal og i 4 måneder etterpå.

Snakk med lege hvis du ammer. Du må ikke få ONIVYDE pegylated liposomal hvis du ammer, da det kan skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

ONIVYDE pegylated liposomal kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (ettersom du kan bli søvnig, svimmel og utmattet når du bruker ONIVYDE pegylated liposomal). Du må unngå å kjøre bil, bruke maskiner eller utføre andre oppgaver som krever full oppmerksomhet, hvis du føler deg søvnig, svimmel og utmattet.

ONIVYDE pegylated liposomal inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 33,1 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,65 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal må kun gis av helsepersonell med erfaring i bruken av kreftlegemidler.

Følg nøye alle anvisningene du har fått av lege eller sykepleier.

Legen fastsetter dosen du skal få.

ONIVYDE pegylated liposomal gis som et drypp (infusjon) i en blodåre, som skal ta minst 90 minutter, og skal gis som en enkeltdose.

Etter at du har fått ONIVYDE pegylated liposomal vil du få to andre legemidler, leukovorin og 5-fluorouracil.

Behandlingen vil bli gjentatt annenhver uke.

I enkelte tilfeller kan lavere doser eller lengre mellomrom mellom dosene være nødvendig.

Før du får ONIVYDE pegylated liposomal kan du få medisiner mot kvalme og brekninger. Dersom du har opplevd svette, kramper i buken og økt spyttdannelse sammen med tidlig hyppig og flytende avføring under tidligere behandlinger med ONIVYDE pegylated liposomal, kan du få andre legemidler før ONIVYDE pegylated liposomal for å forebygge eller redusere dette i påfølgende behandlinger.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det er viktig at du er klar over hvilke bivirkninger dette kan være.

Legen kan også skrive ut andre legemidler for å bidra til å redusere bivirkningene.

Kontakt lege eller sykepleier straks ved følgende alvorlige bivirkninger:

- hvis du opplever hevelse under huden (angioødem) og/eller symptomer på mulige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, slik som plutselig kortpustethet, hetetokter, kvalme, hodepine, utslett eller elveblest (kløende utslett med røde blemmer på huden som oppstår plutselig), kløe, hevelser rundt øynene, tetthet i brystet eller halsen under infusjonen eller kort etter. Alvorlige allergiske reaksjoner kan være livstruende. Det kan være nødvendig å stanse infusjonen, og det kan hende du trenger behandling eller observasjon på grunn av bivirkningene
- hvis du får feber, frysninger og tegn på infeksjon (ettersom dette kan kreve umiddelbar behandling)
- hvis du har alvorlig vedvarende diaré (flytende og hyppig avføring) – se avsnitt 2

Følgende andre bivirkninger kan forekomme:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- Lavt antall hvite blodceller (nøytropeni og leukopeni), lavt antall røde blodceller (anemi)
- Lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- Diaré (løs eller vandig og hyppig avføring)
- Kvalme og brekninger
- Smerter i magen eller i tarmområdet
- Sår munn
- Vekttap
- Manglende appetitt
- Væsketap i kroppen (dehydrering)
- Lavt nivå av salter (elektrolytter) i kroppen (f.eks. av kalium, magnesium)
- Uvanlig hårtap

- Tretthet (fatigue)
- Svimmelhet
- Hevelse og væskeopphopning i bløtvev (perifert ødem)
- Sårhet og hevelse i slimhinnene i fordøyelseskanalen (betente slimhinner)
- Feber
- Generell svakhet

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- Frysninger
- Infeksjoner, for eksempel soppinfeksjoner i munnen (oral candidose), feber med lavt antall hvite blodceller (febril nøytropeni), infeksjoner knyttet til innføringen av legemidlet i en blodåre
- Betennelse i magen og tarmene (gastroenteritt)
- Systemisk betennelse i kroppen, forårsaket av infeksjon (sepsis)
- Potensielt livstruende komplikasjon med betennelse i hele kroppen (septisk sjokk)
- Lungebetennelse (pneumoni)
- Lavt nivå av en type hvite blodceller, kalt lymfocytter, som har en viktig funksjon i immunsystemet (lymfopeni)
- Reduksjon av enkelte salter (elektrolytter) i kroppen (f.eks. fosfat, natrium)
- Lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Søvnløshet
- Vond smak i munnen
- Et syndrom kalt kolinergt syndrom med svette, økt spyttdannelse og kramper i buken
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Dannelse av blodpropp i en dyp vene (dyp venetrombose) eller blokkering av hovedarterien til lungen eller én av dens grener (lungeembolisme), eller blokkering som skyldes blodpropp andre steder i blodomløpet (embolisme)
- Nedsatt stemmefunksjon, hes eller overdrevent luftfylt stemme
- Kortpustethet
- Betennelse i tarmene
- Hemorroider
- Økning i leverenzymmer (alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase) i laboratorieblodprøver
- Økning i bilirubinnivå (et guloransje pigment som er et avfallsprodukt av den normale nedbrytningen av røde blodceller) i andre laboratoriemålinger knyttet til leverfunksjon
- Økning i andre laboratoriemålinger (forhøyet internasjonal normalisert ratio, INR) knyttet til blodlevringssystemets funksjon
- Unormalt lavt albuminnivå i blodet (viktig protein i kroppen)
- Kløe
- Plutselige problemer med nyrefunksjonen som kan føre til rask svekking eller tap av nyrefunksjonen
- Unormal reaksjon på infusjonen, som gir symptomer som kortpustethet, hetetokter, hodepine, tetthet i brystet eller halsen
- Unormal opphopning av væske i kroppen som forårsaker hevelse i vevet som er rammet (ødem)

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- Systemisk betennelse i kroppen, forårsaket av infeksjon i galleblæren og gallegangene (biliær sepsis)
- Allergisk reaksjon overfor ONIVYDE pegylated liposomal (virkestoffet eller hjelpestoffene)
- Redusert oksygentilgjengelighet i kroppens vev
- Betennelse i øsofagus (spiserøret)
- Danning eller nærvær av en blodpropp i en blodåre – vene eller arterie (trombose)
- Betennelse i slimhinnene i endetarmen (enden av tykktarmen)
- Elveblest (hovne, røde klumper)
- Hudutslett
- Type utslett, kjennetegnet ved tilsynekomst av et flatt, rødt område på huden dekket med prikker (makulopapuløst utslett)
- Endring i fargen til negleplatene

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Rød hud

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ONIVYDE pegylated liposomal

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at konsentratet har blitt fortynnet til infusjon med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, skal dispersjonen brukes så snart som mulig, men den kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C - 25 °C) i opptil 6 timer. Fortynnet infusjonsvæske kan oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i høyst 24 timer før bruk. Den må beskyttes mot lys, og den skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ONIVYDE pegylated liposomal

- Virkestoffet er irinotekan. Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 43 mg irinotekan anhydrøs fri base (som sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).
- Andre innholdsstoffer er: 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (DSPC), kolesterol, N-(karbonyl-metoksypolyetylglykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE), sukrose-oktasulfat, 2- [4- (2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]etansulfonsyre (HEPES-buffer), natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker. ONIVYDE pegylated liposomal inneholder natrium. Se avsnitt 2 hvis du er på en kontrollert natriumdiett.

Hvordan ONIVYDE pegylated liposomal ser ut og innholdet i pakningen

ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en hvit til svakt gul, uklar, isoton liposomal dispersjon i et hetteglass.

Hver pakning inneholder ett hetteglass med 10 ml konsentrat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 528 52 80

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: + 353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: + 354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: + 39 (06) 669081

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel: + 386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: + 421 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**Klargjøring og administrering av ONIVYDE pegylated liposomal**

- ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en steril liposomal dispersjon med en konsentrasjon på 4,3 mg/ml og må fortynnes før administrering ved bruk av en nål som ikke er større enn 21 gauge. Fortynn med 50 ng/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å klargjøre en dispersjon med riktig dose av ONIVYDE pegylated liposomal fortynnet til et endelig volum på 500 ml. Bland fortynnet dispersjon ved forsiktig omvending.
- ONIVYDE pegylated liposomal skal administreres før leukovorin etterfulgt av 5-fluorouracil. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke administreres som bolusinjeksjon eller ufortynnet dispersjon.
- Aseptisk teknikk må følges under klargjøring av infusjonen. ONIVYDE pegylated liposomal er kun til engangsbruk.
- Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes så snart som mulig etter fortynning. Fortynnet infusjonsvæske kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) i opptil 6 timer eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i høyst 24 timer før bruk. Den må beskyttes mot lys, og den skal ikke fryses.
- Det skal utvises forsiktighet for å unngå ekstravasasjon, og infusjonsstedet skal overvåkes med tanke på tegn på inflammasjon. Dersom ekstravasasjon skulle forekomme, må stedet skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og/eller sterilt vann, og det anbefales å legge is på området.

Håndtering og destruksjon av ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoxisk legemiddel, og det skal utvises forsiktighet ved håndtering av dette. Bruk av hansker, vernebriller og beskyttelsesklær er anbefalt ved håndtering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal. Dersom dispersjonen kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis dispersjonen kommer i kontakt med slimhinner, skal de skylles grundig med vann. Gravid personale skal ikke håndtere ONIVYDE pegylated liposomal med tanke på legemidlets cytotoxiske egenskaper.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for irinotekan (liposomale formuleringer) har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data for overfølsomhetsreaksjoner, angioødem og anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon og hudreaksjon (utslett, urticaria, erytem og pruritus) fra kliniske studier, litteratur, spontanrapporter og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC en årsakssammenheng mellom irinotekan (liposomale formuleringer) og slike reaksjoner som i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder irinotekan (liposomale formuleringer) bør endres i henhold til dette.

I lys av tilgjengelige data for legemiddelinteraksjoner (DDI) med flucytosin som et prodrug for 5-fluorouracil fra litteratur og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC en interaksjon mellom irinotekan (liposomale formuleringer) og flucytosin som i det minste en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder irinotekan (liposomale formuleringer) bør endres i henhold til dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for irinotekan (liposomale formuleringer) mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder irinotekan (liposomale formuleringer) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).