

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et 10 ml hætteglas med koncentrat indeholder 43 mg irinotecan vandfri fri base (som irinotecansucrosafatsalt i en pegyleret liposomal formulering).

1 ml koncentrat indeholder 4,3 mg irinotecan vandfri fri base (som irinotecansucrosafatsalt i en pegyleret liposomal formulering).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml koncentrat indeholder 0,144 mmol (3,31 mg) natrium.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, dispersion.
Hvid til svagt gul, uigennemsigtig isotonisk liposomal dispersion.
Koncentratet har en pH på 7,2 og en osmolalitet på 295 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af metastatisk pancreasadenokarcinom i kombination med fluoruracil (5-FU) og leucovorin (LV) til voksne patienter, som er progredieret efter gemcitabinbaseret behandling.

4.2 Dosering og administration

ONIVYDE pegylated liposomal må kun ordineres og administreres af sundhedspersoner med erfaring i cancerbehandling.

ONIVYDE pegylated liposomal er ikke ækvivalent med nonliposomale formuleringer af irinotecan, og de må ikke udskiftes indbyrdes.

Dosering

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin og 5-fluoruracil skal indgives sekventielt. Den anbefalede dosis er 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal intravenøst over 90 minutter efterfulgt af 400 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter efterfulgt af 2.400 mg/m² 5-FU intravenøst over 46 timer i et regime indgivet hver anden uge. ONIVYDE pegylated liposomal bør ikke gives alene.

En reduceret startdosis af ONIVYDE pegylated liposomal på 50 mg/m² bør overvejes til patienter, som er kendt homozygot for UGT1A1*28-allelen (se pkt. 4.8 og 5.1). En forhøjelse af ONIVYDE pegylated liposomal-dosis til 70 mg/m² bør overvejes i efterfølgende cyklusser, hvis det tolereres.

Præmedicinering

Det anbefales, at patienterne præmedicineres med standarddosis af dexamethason (eller et tilsvarende kortikosteroid) sammen med en 5-HT₃-antagonist (eller andet antiemetikum) mindst 30 minutter før ONIVYDE pegylated liposomal-infusionen.

Dosisjustering

Alle dosisændringer bør baseres på den værste tidlige toksicitet. LV-dosen kræver ikke justering. Der anbefales ingen dosisændring for toksicitet af grad 1 og 2. Ved toksicitet af grad 3 eller 4 i forbindelse med ONIVYDE pegyleret liposomal anbefales dosisjustering i henhold til tabel 1 og 2.

For patienter, som starter behandlingen med 50 mg/m² ONIVYDE pegyleret liposomal og ikke dosiseskaleres til 70 mg/m², er den første anbefalede dosisreduktion til 43 mg/m² og den anden til 35 mg/m². Behandlingen bør seponeres hos patienter, som har behov for yderligere dosisreduktion.

Hos patienter, som er kendt homozygote for UGT1A1*28, og som ikke har haft lægemiddelrelateret toksicitet i første behandlingscyklus (reduceret dosis på 50 mg/m²), kan ONIVYDE pegyleret liposomal-dosis øges til i alt 70 mg/m² i efterfølgende cyklusser, baseret på den enkelte patients tolerance.

Tabel 1: Anbefalede dosisændringer for ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV ved grad 3-4 toksicitet hos patienter, der ikke er homozygote for UGT1A1*28

Toksicitetsgrad iht. NCI CTCAE v 4.0¹	Justering af ONIVYDE pegyleret liposomal/5-FU (for patienter, der ikke er homozygote for UGT1A1*28)	
Hæmatologiske toksiciteter		
<u>Neutropeni</u>	En ny behandlingscyklus bør ikke påbegyndes, før det absolutte neutrofilantal er ≥ 1.500 celler/mm ³ .	
Grad 3 eller 4 (< 1.000 celler/mm³) eller <u>neutropen feber</u>	Første tilfælde	Reducer ONIVYDE pegyleret liposomal-dosis til 50 mg/m ² Reducer 5-FU-dosis med 25 % (1.800 mg/m ²)
	Andet tilfælde	Reducer ONIVYDE pegyleret liposomal-dosis til 43 mg/m ² Reducer 5-FU-dosis med yderligere 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tredje tilfælde	Seponer behandlingen
<u>Trombocytopeni</u> <u>Leukopeni</u>	En ny behandlingscyklus bør ikke påbegyndes, før trombocytallet er ≥ 100.000 trombocytter/mm ³ . Dosisændringerne ved leukopeni og trombocytopeni er baseret på NCI CTCAE-toksicitetsgrader og er de samme som anbefalet ovenfor for neutropeni.	
Ikke-hæmatologiske toksiciteter²		
<u>Diarré</u>	En ny behandlingscyklus bør ikke påbegyndes, før diarréen er reduceret til \leq grad 1 (2-3 afføringer mere per dag end før behandling).	
Grad 2	En ny behandlingscyklus bør ikke påbegyndes, før diarréen er reduceret til \leq grad 1 (2-3 afføringer mere per dag end før behandling).	

Toksicitetsgrad iht. NCI CTCAE v 4.0¹	Justering af ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (for patienter, der ikke er homozygot for UGT1A1*28)	
Grad 3 eller 4	Første tilfælde	Reducer ONIVYDE pegylated liposomal-dosis til 50 mg/m ² Reducer 5-FU-dosis med 25 % (1.800 mg/m ²)
	Andet tilfælde	Reducer ONIVYDE pegylated liposomal-dosis til 43 mg/m ² Reducer 5-FU-dosis med yderligere 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tredje tilfælde	Seponer behandlingen
<u>Kvalme/opkastning</u>	En ny behandlingscyklus bør ikke påbegyndes, før kvalme/opkastning er reduceret til ≤ grad 1 eller <i>baseline</i> -niveau.	
Grad 3 eller 4 (trods antiemetisk behandling)	Første tilfælde	Optimer den antiemetiske behandling Reducer ONIVYDE pegylated liposomal-dosis til 50 mg/m ²
	Andet tilfælde	Optimer den antiemetiske behandling Reducer ONIVYDE pegylated liposomal-dosis til 43 mg/m ²
	Tredje tilfælde	Seponer behandlingen
<u>Hepatiske, renale, respiratoriske eller andre² toksiciteter af grad 3 eller 4</u>	En ny behandlingscyklus bør ikke påbegyndes, før bivirkningen er reduceret til ≤ grad 1.	
	Første tilfælde	Reducer ONIVYDE pegylated liposomal-dosis til 50 mg/m ² Reducer 5-FU-dosis med 25 % (1.800 mg/m ²)
	Andet tilfælde	Reducer ONIVYDE pegylated liposomal-dosis til 43 mg/m ² Reducer 5-FU-dosis med yderligere 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tredje tilfælde	Seponer behandlingen
	Anafylaktisk reaktion	Første tilfælde
		Seponer behandlingen

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

² Omfatter ikke asteni og anoreksi. Asteni og anoreksi af grad 3 nødvendiggør ikke dosisjustering.

Tabel 2: Anbefalede dosisændringer for ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV ved grad 3-4 toksicitet hos patienter, der er homozygot for UGT1A1*28

Toksicitetsgrad iht. NCI CTCAE v 4.0¹	Justering af ONIVYDE pegylyated liposomal/5-FU (for patienter, der er homozygot for UGT1A1*28 uden forudgående dosisøgning³ til 70 mg/m²)	
Bivirkninger² grad 3 eller 4	En ny behandlingscyklus bør ikke påbegyndes, før bivirkningen er reduceret til ≤ grad 1.	
	Første tilfælde	Reducer ONIVYDE pegylyated liposomal-dosis til 43 mg/m ² 5-FU-dosisændring som i tabel 1
	Andet tilfælde	Reducer ONIVYDE pegylyated liposomal-dosis til 35 mg/m ² 5-FU-dosisændring som i tabel 1
	Tredje tilfælde	Seponer behandlingen

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

² Omfatter ikke asteni og anoreksi. Asteni og anoreksi af grad 3 nødvendiggør ikke dosisjustering

³ I tilfælde af en forhøjelse af ONIVYDE pegylyated liposomal-dosis til 70 mg/m² i efterfølgende cyklusser, hvis det tolereres, bør anbefalede dosisændringer følge tabel 1

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

ONIVYDE pegylyated liposomal er ikke undersøgt specifikt hos patienter med nedsat leverfunktion. ONIVYDE pegylyated liposomal bør undgås hos patienter med bilirubin > 2,0 mg/dl eller aspartat-aminotransferase (ASAT) og alanin-aminotransferase (ALAT) > 2,5 gange den øvre normalgrænse (ULN) eller > 5 gange ULN, hvis der forekommer levermetastaser (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

ONIVYDE pegylyated liposomal er ikke undersøgt specifikt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2). ONIVYDE pegylyated liposomal anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr < 30 ml/min).

Ældre

41 % af de patienter, som blev behandlet med ONIVYDE pegylyated liposomal i det kliniske program, var ≥ 65 år. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

ONIVYDE pegylyated liposomal sikkerhed og virkning hos børn og unge ≤ 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

ONIVYDE pegylyated liposomal er til intravenøs anvendelse. Koncentratet skal fortyndes før administration og indgives som en enkelt intravenøs infusion over 90 minutter. Yderligere information fremgår af pkt. 6.6.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

ONIVYDE pegylyated liposomal er et cytotoxisk lægemiddel. Det anbefales at bruge handsker, beskyttelsesbriller og særligt arbejdstøj ved håndtering og administration af ONIVYDE pegylyated liposomal. ONIVYDE pegylyated liposomal må ikke håndteres af gravide.

4.3 Kontraindikationer

Tidligere svær overfølsomhed over for irinotecan eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

ONIVYDE pegylyated liposomal er en liposomal formulering af irinotecan, som har andre farmakokinetiske egenskaber end nonliposomal irinotecan. Dosiskoncentration og styrke er forskellige i forhold til nonliposomale formuleringer af irinotecan.

ONIVYDE pegylyated liposomal er ikke ækvivalent med nonliposomale formuleringer af irinotecan, og de må ikke udskiftes indbyrdes.

Der blev ikke påvist nogen fordele ved ONIVYDE pegylyated liposomal hos det begrænsede antal patienter, som tidligere havde været eksponeret for nonliposomal irinotecan.

Myelosuppression/neutropeni

Komplet blodtælling anbefales under ONIVYDE pegylyated liposomal-behandlingen. Patienterne skal være opmærksomme på risikoen for neutropeni og betydningen af feber. Mediantid til nadir for neutropeni \geq grad 3 er 23 dage (8-104) efter første ONIVYDE pegylyated liposomal-dosis. Febril neutropeni (legemstemperatur > 38 °C og neutrofil ≤ 1.000 celler/mm³) bør behandles akut på hospital med bredspektrede intravenøse antibiotika. ONIVYDE pegylyated liposomal-behandling skal udskydes, hvis der opstår neutropen feber, eller det absolutte neutrofil falder til under 1.500 celler/mm³. Der er set sepsis med neutropen feber og efterfølgende septisk shock med dødelig udgang hos patienter med metastatisk pancreasadenokarcinom, som blev behandlet med ONIVYDE pegylyated liposomal.

Dosisreduktion eller behandlingsophør anbefales til patienter, som har oplevet svære hæmatologiske bivirkninger (se pkt. 4.2). Patienter med svær knoglemarvsinsufficiens bør ikke behandles med ONIVYDE pegylyated liposomal.

Tidligere abdominal strålebehandling øger risikoen for svær neutropeni og febril neutropeni efter ONIVYDE pegylyated liposomal-behandling. Der anbefales nøje monitorering af blodtal, og myeloide vækstfaktorer bør overvejes til patienter, som tidligere har fået abdominal strålebehandling. Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som får ONIVYDE pegylyated liposomal samtidig med strålebehandling.

Patienter med nedsat bilirubinglukuronidering, f.eks. med Gilberts syndrom, kan have øget risiko for myelosuppression ved behandling med ONIVYDE pegylyated liposomal.

Asiatiske patienter har i sammenligning med kaukasiere øget risiko for svær og febril neutropeni efter behandling med ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV (se pkt. 4.8 og 5.2).

Immunsupprimerende effekter og vacciner

Administration af levende eller levende svækkede vacciner til patienter, som er immunkompromitterede på grund af kemoterapeutika, herunder ONIVYDE pegylyated liposomal, kan medføre alvorlige og dødelige infektioner, og vaccination med levende vacciner bør derfor undgås. Dræbte eller inaktiverede vacciner kan indgives, men responset kan være nedsat.

Interaktion med potente CYP3A4-induktorer

ONIVYDE pegyated liposomal bør ikke indgives samtidig med potente CYP3A4-enzyminduktorer, f.eks. antikonvulsiva (phenytoin, phenobarbital eller carbamazepin), rifampin, rifabutin og perikon, medmindre der ikke findes andre behandlingsmuligheder. En passende startdosis til patienter, som tager disse antikonvulsiva eller andre potente induktorer, er ikke fastlagt. Det bør overvejes at erstatte disse med ikke-enzyminducerende behandlinger mindst 2 uger før initiering af ONIVYDE pegyated liposomal-behandlingen (se pkt. 4.5).

Interaktion med potente CYP3A4-hæmmere og potente UGT1A1-hæmmere

ONIVYDE pegyated liposomal bør ikke indgives samtidig med potente CYP3A4-enzymhæmmere (f.eks. grapefrugtjuice, clarithromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Potente CYP3A4-hæmmere bør seponeres mindst 1 uge før initiering af ONIVYDE pegyated liposomal-behandlingen.

ONIVYDE pegyated liposomal bør ikke indgives samtidig med potente UGT1A-hæmmere (f.eks. atazanavir, gemfibrozil, indinavir), medmindre der ikke findes andre behandlingsmuligheder.

Diarré

Diarré kan optræde tidligt (inden for ≤ 24 timer efter start af ONIVYDE pegyated liposomal) eller sent (> 24 timer) (se pkt. 4.8).

Til patienter med tidlig diarré bør profylaktisk eller terapeutisk behandling med atropin overvejes, medmindre det er kontraindiceret. Patienterne bør gøres opmærksomme på risikoen for sent indsættende diarré, som kan være svækkende og i sjældne tilfælde livstruende, eftersom vedvarende løs eller vandig afføring kan medføre dehydrering, forstyrrelser i elektrolytbalancen, kolitis, gastrointestinal ulceration, infektion og sepsis.

Allerede ved den første flydende afføring skal patienten begynde at drikke store mængder væske indeholdende elektrolytter. Patienterne bør være forsynet med loperamid (eller tilsvarende) til iværksættelse af behandling for sent indsættende diarré. Behandling med loperamid bør påbegyndes straks efter første tilfælde af ikkeformet eller løs afføring eller straks efter afføring hyppigere end normalt. Loperamid bør gives, indtil patienten ikke har haft diarré i mindst 12 timer.

Hvis diarréen fortsætter længere end 24 timer, mens patienten tager loperamid, skal det overvejes at tilføje orale antibiotika (f.eks. fluorquinolon i 7 dage). Loperamid bør ikke anvendes i mere end 48 timer i træk på grund af risikoen for paralytisk ileus. Hvis diarréen fortsætter i mere end 48 timer, seponeres loperamid, væskeelektrolytter kontrolleres og erstattes, og antibiotikabehandlingen fortsættes, indtil ledsagesymptomerne er forsvundet.

ONIVYDE pegyated liposomal-behandlingen bør udsættes, indtil diarréen er reduceret til \leq grad 1 (2-3 afføringer mere per dag end før behandling). ONIVYDE pegyated liposomal må ikke indgives til patienter med tarmobstruktion og kronisk inflammatorisk tarmsygdom, før denne er forsvundet.

Efter diarré af grad 3 eller 4 bør den efterfølgende ONIVYDE pegyated liposomal-dosis reduceres (se pkt. 4.2).

Kolinerge reaktioner

Tidligt indsættende diarré kan ledsages af kolinerge symptomer som rinitis, øget sputsekretion, ansigtsrødme, diaforese, bradykardi, miosis og øget peristaltik. I tilfælde af kolinerge symptomer bør der gives atropin.

Akutte infusionsreaktioner og relaterede reaktioner

Der er rapporteret infusionsreaktioner primært i form af udslæt, urticaria, periorbitalt ødem eller pruritus hos patienter i ONIVYDE pegyated liposomal-behandling. Nye hændelser (alle af grad 1 eller 2) forekom generelt tidligt i ONIVYDE pegyated liposomal-behandlingen, og der blev kun registreret hændelser efter den femte dosis hos 2 ud af 10 patienter. Der kan forekomme overfølsomhedsreaktioner, herunder akut infusionsreaktion, anafylaktisk/anafylaktoid reaktion og

angioødem. ONIVYDE pegylated liposomal bør seponeres i tilfælde af svære overfølsomhedsreaktioner.

Tidligere Whipples operation

Patienter, som har fået foretaget Whipples operation, har større risiko for alvorlige infektioner efter ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-FU og leucovorin (se pkt. 4.8). Patienterne bør kontrolleres for tegn på infektion.

Vaskulære sygdomme

ONIVYDE pegylated liposomal er blevet forbundet med tromboemboliske hændelser såsom lungeemboli, venetrombose og arteriel trombose. Der bør indhentes en grundig anamnese for at identificere patienter med flere risikofaktorer ud over den underliggende neoplasme. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer på tromboemboli og om omgående at kontakte deres læge eller sygeplejerske, hvis sådanne tegn eller symptomer opstår.

Pulmonal toksicitet

Der er set ILS- (interstitiel lungesygdom) lignende bivirkninger, som kan være dødelige, hos patienter, som har fået nonliposomal irinotecan. Der er ikke rapporteret ILS-lignende bivirkninger ved ONIVYDE pegylated liposomal-behandling i kliniske studier. Risikofaktorerne er bl.a. allerede eksisterende lungesygdom, brug af pneumotoksiske lægemidler eller kolonstimulerende faktorer og tidligere strålebehandling. Patienter med risikofaktorer bør kontrolleres nøje for respiratoriske symptomer før og under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen. Der blev observeret et retikulonodulært mønster ved thoraxrøntgen hos en lille procentdel af patienterne i et klinisk studie med irinotecan. Ny eller progressiv dyspnø, hoste og feber bør straks medføre afbrydelse af ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen, indtil der er foretaget en diagnostisk evaluering. ONIVYDE pegylated liposomal bør seponeres hos patienter med bekræftet ILS-diagnose.

Nedsat leverfunktion

Patienter med hyperbilirubinæmi havde højere koncentrationer af total SN-38 (se pkt. 5.2) og dermed øget risiko for neutropeni. Der bør regelmæssigt udføres komplet blodtælling hos patienter med total-bilirubin på 1,0-2,0 mg/dl. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion (bilirubin > 2 gange ULN, aminotransferaser > 5 gange ULN), ligesom der skal udvises forsigtighed, når ONIVYDE pegylated liposomal gives i kombination med andre hepatotoksiske lægemidler, især hos patienter, der i forvejen har nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

ONIVYDE pegylated liposomal er ikke blevet undersøgt hos patienter med signifikant nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Undervægtige patienter (*body mass index* (BMI) < 18,5 kg/m²)

I det kliniske studie, der evaluerede ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, oplevede 5 ud af 8 undervægtige patienter bivirkninger af grad 3 eller 4, især myelosuppression, mens dosisændring, f.eks. udskydelse af dosis, dosisreduktion eller seponering var nødvendig hos 7 ud af 8 patienter. Der skal udvises forsigtighed ved brug af ONIVYDE pegylated liposomal til patienter med BMI < 18,5 kg/m².

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 33,1 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,65 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om lægemiddelinteraktioner med ONIVYDE pegyleret liposomal stammer fra publiceret videnskabelig litteratur vedrørende nonliposomal irinotecan.

Interaktion, som påvirker brugen af ONIVYDE pegyleret liposomal

Potente CYP3A4-induktorer

Patienter, som får samtidig behandling med nonliposomal irinotecan og CYP3A4-enzyminducerende antikonvulsiva (phenytoin, phenobarbital eller carbamazepin), har væsentligt nedsat eksponering for irinotecan (AUC reduceret med 12 % ved perikon, 57-79 % ved phenytoin, phenobarbital og carbamazepin) og SN-38 (AUC reduceret med 42 % ved perikon, 36-92 % ved phenytoin, phenobarbital og carbamazepin). Administration af ONIVYDE pegyleret liposomal sammen med CYP3A4-induktorer kan derfor reducere den systemiske eksponering for ONIVYDE pegyleret liposomal.

Potente CYP3A4-hæmmere og UGT1A1-hæmmere

Hos patienter, som får samtidig behandling med nonliposomal irinotecan og ketoconazol, en CYP3A4- og UGT1A1-hæmmer, er eksponeringen for SN-38 øget med 109 %. Administration af ONIVYDE pegyleret liposomal sammen med andre CYP3A4-hæmmere (f.eks. grapefrugtjuice, clarithromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) kan derfor øge den systemiske eksponering for ONIVYDE pegyleret liposomal. På baggrund af interaktionen mellem nonliposomal irinotecan og ketoconazol kan administration af ONIVYDE pegyleret liposomal sammen med andre UGT1A1-hæmmere (f.eks. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) muligvis også øge den systemiske eksponering for ONIVYDE pegyleret liposomal.

Samtidig administration af ONIVYDE pegyleret liposomal og 5-FU/LV ændrer ikke de farmakokinetiske egenskaber for ONIVYDE pegyleret liposomal baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

Antineoplastiske midler (herunder flucytosin som et prodrug til 5-fluorouracil)

Bivirkninger ved irinotecan, f.eks. myelosuppression, kan forværres af andre antineoplastiske midler, der har en tilsvarende bivirkningsprofil.

Der kendes ingen interaktioner mellem ONIVYDE pegyleret liposomal og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under ONIVYDE pegyleret liposomal-behandlingen og i 7 måneder derefter. Mænd skal anvende kondom under ONIVYDE pegyleret liposomal-behandlingen og i 4 måneder derefter.

Graviditet

Der er ingen relevante data fra anvendelse af ONIVYDE pegyleret liposomal til gravide kvinder. Ved administration til gravide kvinder kan ONIVYDE pegyleret liposomal skade fosteret, eftersom det er påvist, at det vigtigste indholdsstof, irinotecan, er embryotoksisk og teratogent hos dyr (se pkt. 5.3). På baggrund af resultater fra dyrestudier og irinotecans virkningsmekanisme bør ONIVYDE pegyleret liposomal derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis ONIVYDE pegyleret liposomal anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen, bør patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om ONIVYDE pegylyated liposomal eller dets metabolitter udskilles i human mælk. På grund af de potentielt alvorlige bivirkninger ved ONIVYDE pegylyated liposomal hos det ammede barn er ONIVYDE pegylyated liposomal kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3). Patienter bør først amme en måned efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der findes ingen data om indvirkningen af ONIVYDE pegylyated liposomal på human fertilitet. Det er påvist, at nonliposomal irinotecan forårsager atrofi af de hanlige og hunlige kønsorganer hos dyr efter gentagne daglige doser af irinotecan (se pkt. 5.3). Inden administration af ONIVYDE pegylyated liposomal påbegyndes, bør det overvejes, at rådgive patienterne om opbevaring af kønsceller.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ONIVYDE pegylyated liposomal påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Under behandlingen bør patienterne udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er baseret på det kliniske studie NAPOLI-1. Følgende bivirkninger, der betragtes som muligvis eller sandsynligvis relateret til administration af ONIVYDE pegylyated liposomal, blev rapporteret hos 264 patienter med metastatisk pancreasadenokarcinom, hvoraf 147 fik ONIVYDE pegylyated liposomal-monoterapi (100 mg/m²), og 117 fik ONIVYDE pegylyated liposomal (70 mg/m²) i kombination med 5-FU/LV.

De hyppigste bivirkninger (incidens $\geq 20\%$) ved ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV var diarré, kvalme, opkastning, appetitløshed, neutropeni, træthed, asteni, anæmi, stomatitis og pyreksi. De hyppigste alvorlige bivirkninger ($\geq 2\%$) ved ONIVYDE pegylyated liposomal-behandlingen var diarré, opkastning, febril neutropeni, kvalme, pyreksi, sepsis, dehydrering, septisk shock, pneumoni, akut nyresvigt og trombocytopeni.

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen permanent pga. bivirkninger, var 11 % i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen og 12 % i monoterapigruppen.

De hyppigst rapporterede bivirkninger, som medførte seponering, var infektion og diarré i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen og opkastning og diarré i monoterapigruppen.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne, der er beskrevet i dette afsnit, stammer fra studiedata og erfaring efter markedsføring med ONIVYDE pegylyated liposomal.

De bivirkninger, som kan opstå under ONIVYDE pegylyated liposomal-behandling, er sammenfattet nedenfor og klassificeret efter systemorganklasse og hyppighedskategori (tabel 3). Inden for hver enkelt systemorganklasse og hyppighedskategori er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De anvendte hyppighedskategorier for bivirkningerne er: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)* og ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3: Rapporterede bivirkninger ved ONIVYDE pegyated liposomal-behandling

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkningshyppighed*
Infektioner og parasitære sygdomme	<u>Almindelig</u> : Septisk shock, sepsis, pneumoni, febril neutropeni, gastroenteritis, oral candidiasis <u>Ikke almindelig</u> : Biliær sepsis
Blod og lymfesystem	<u>Meget almindelig</u> : Neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni <u>Almindelig</u> : Lymfopeni
Immunsystemet	<u>Ikke almindelig</u> : Overfølsomhed <u>Ikke kendt</u> : Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, angioødem
Metabolisme og ernæring	<u>Meget almindelig</u> : Hypokaliæmi, hypomagnesiæmi, dehydrering, appetitløshed <u>Almindelig</u> : Hypoglykæmi, hyponatriæmi, hypofosfatæmi
Psykiske forstyrrelser	<u>Almindelig</u> : Søvnløshed
Nervesystemet	<u>Meget almindelig</u> : Svimmelhed <u>Almindelig</u> : Kolinergt syndrom, dysgeusi
Hjerte	<u>Almindelig</u> : Hypotension
Vaskulære sygdomme	<u>Almindelig</u> : Lungeemboli, emboli, dyb venetrombose <u>Ikke almindelig</u> : Trombose
Luftveje, thorax og mediastinum	<u>Almindelig</u> : Dyspnø, dysfoni <u>Ikke almindelig</u> : Hypoksi
Mave-tarm-kanalen	<u>Meget almindelig</u> : Diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter, stomatitis <u>Almindelig</u> : Kolitis, hæmorroider <u>Ikke almindelig</u> : Øsofagitis, proktitis
Lever og galdeveje	<u>Almindelig</u> : Hypoalbuminæmi
Hud og subkutane væv	<u>Meget almindelig</u> : Alopeci <u>Almindelig</u> : Pruritus <u>Ikke almindelig</u> : Urticaria, udslæt, makulopapuløst udslæt, misfarvning af negle <u>Ikke kendt</u> : Erytem
Nyrer og urinveje	<u>Almindelig</u> : Akut nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<u>Meget almindelig</u> : Pyreksi, perifert ødem, slimhindeinflammation, træthed, asteni <u>Almindelig</u> : Infusionsrelateret reaktion, ødem
Undersøgelser	<u>Meget almindelig</u> : Vægttab <u>Almindelig</u> : Forhøjet bilirubin, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet INR (international normaliseret ratio)

* Frekvensen "Sjælden" kan ikke estimeres i NAPOLI-1-studiet, fordi patienttallet er for lille.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Følgende bivirkninger blev observeret i det kliniske studie NAPOLI-1:

Myelosuppression

Myelosuppression (neutropeni/leukopeni, trombocytopeni og anæmi) var hyppigere i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen end i 5-FU/LV-kontrolgruppen.

Neutropeni/leukopeni

Neutropeni/leukopeni var den vigtigste betydningsfulde hæmatologiske toksicitet. Neutropeni af grad 3 eller højere forekom hyppigere hos patienter i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen (27,4 %) end i 5-FU/LV-gruppen (1,5 %). Neutropen feber/sepsis forekom hyppigere i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen (4 patienter (3,4 %)) end i 5-FU/LV-kontrolgruppen (1 patient (0,7 %)).

Trombocytopeni

Trombocytopeni af grad 3 eller højere forekom hos 2,6 % af patienterne i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen og hos 0 % i 5-FU/LV-gruppen.

Anæmi

Anæmi af grad 3 eller højere forekom hos 10,3 % af patienterne i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen og hos 6,7 % i 5-FU/LV-gruppen.

Akut nyresvigt

Nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt er set, sædvanligvis hos patienter med hypovolæmi som følge af kvalme/opkastning og/eller diarré. Akut nyresvigt blev rapporteret hos 6 ud af 117 patienter (5,1 %) i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen, hos 10 ud af 147 patienter (6,8 %) i ONIVYDE pegylyated liposomal-monoterapigruppen og hos 6 ud af 134 patienter (4,5 %) i 5-FU/LV-gruppen.

Diarré og relaterede bivirkninger

Diarré er en meget almindelig bivirkning, som kan medføre kolitis, ileus, gastroenteritis, træthed, dehydrering, vægttab, renal toksicitet, hyponatriæmi og hypokaliæmi. Nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt er især set hos patienter med hypovolæmi som følge af svær opkastning og/eller diarré. I det kliniske studie forekom diarré af grad 3 eller 4 hos 15 ud af 117 patienter (12,8 %), som fik ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV. For patienter, som fik sent indsættende diarré, var mediantiden til sent indsættende diarré 8 dage efter den forudgående ONIVYDE pegylyated liposomal-dosis. Der kan forekomme tidligt indsættende diarré, som typisk optræder \leq 24 timer efter dosisadministration, og som normalt er forbigående. Tidligt indsættende diarré kan ledsages af kolinerge symptomer som f.eks. rinitis, øget sputsekretion, ansigtsrødme, diaforese, bradykardi, miosis og øget peristaltik, som kan forårsage abdominalkramper. I det kliniske studie forekom tidligt indsættende diarré hos 35 patienter (29,9 %), og kolinerge bivirkninger forekom hos 4 patienter (3,4 %), som fik ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV.

Indstil behandlingen med ONIVYDE pegylyated liposomal ved diarré af grad 2-4 og indled behandling af diarréen. Efter reduktion af diarréen til grad 1, genoptages behandlingen med ONIVYDE pegylyated liposomal med reduceret dosis (se pkt. 4.2).

Infusionsreaktion

Akutte infusionsreaktioner blev rapporteret hos 8 ud af 117 patienter (6,8 %) i ONIVYDE pegylyated liposomal + 5-FU/LV-gruppen, hos 3 ud af 147 patienter (2,0 %) i ONIVYDE pegylyated liposomal-monoterapigruppen og hos 8 ud af 134 patienter (6,0 %) i 5-FU/LV-gruppen.

Andre særlige populationer

Ældre

Samlet set blev der ikke registreret væsentlige kliniske forskelle i sikkerhed og virkning mellem patienter ≥ 65 år og patienter < 65 år i NAPOLI-1-studiet, selv om seponering var hyppigere (14,8 % mod 7,9 %) i den førstnævnte gruppe, som blev behandlet med ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV, og i nogle tilfælde forsvandt bivirkningerne ikke. Bivirkninger af grad 3 eller højere og alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger var hyppigere hos patienter < 65 år (84,1 % og 50,8 %) end hos patienter ≥ 65 år (68,5 % og 44,4 %). Modsat oplevede patienter > 75 år ($n = 12$) hyppigere alvorlige bivirkninger, udskydelse af dosering, dosisreduktion og seponering end patienter ≤ 75 år ($n = 105$) ved behandling med ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV i studiet med pancreasadenokarcinom.

Asiatisk population

Hos asiatiske patienter blev der sammenlignet med kaukasiere observeret en lavere incidens af diarré (14 ud af 73 kaukasiere (19,2 %) havde diarré \geq grad 3, og 1 ud af 33 asiatiske patienter (3,3 %) havde diarré \geq grad 3), men en højere incidens og højere sværhedsgrad af neutropeni. Hos patienter, der fik ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV, var incidensen af neutropeni \geq grad 3 højere hos asiatiske patienter (18 ud af 33 (55 %)) end hos kaukasiske patienter (13 ud af 73 (18 %)). Neutropen feber/neutropen sepsis blev rapporteret hos 6 % af de asiatiske patienter mod 1 % af de kaukasiske patienter. Dette stemmer overens med den populationsfarmakokinetiske analyse, som viste lavere eksponering for irinotecan og højere eksponering for dets aktive metabolit SN-38 hos asiater end hos kaukasiere.

Patienter med nedsat leverfunktion

I kliniske studier med nonliposomal irinotecan indgivet ved en ugentlig dosering havde patienter med beskedent forhøjet total-bilirubin i serum (1,0-2,0 mg/dl) ved *baseline* signifikant større sandsynlighed for at få neutropeni af grad 3 eller 4 i første cyklus end patienter med et bilirubinniveau under 1,0 mg/dl.

Patienter, som har fået foretaget Whipples operation

I det kliniske studie, der evaluerede ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV, havde patienter, som havde fået foretaget Whipples operation, højere risiko for alvorlige infektioner efter behandling med ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV end patienter, som ikke havde fået foretaget Whipples operation (9 ud af 29 (30 %) mod 11 ud af 88 (12,5 %)).

Patienter med UGT1A1-allel

Mennesker, som er 7/7-homozygot for UGT1A1*28-allelen, har øget risiko for neutropeni ved behandling med nonliposomal irinotecan. I det kliniske studie, der evaluerede ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV, svarede hyppigheden af neutropeni \geq grad 3 hos disse patienter (2 ud af 7 (28,6 %)) til hyppigheden hos patienter, som ikke var homozygot for UGT1A1*28-allelen, og som fik en startdosis på 70 mg/m² ONIVYDE pegyleret liposomal (30 ud af 110 (27,3 %)) (se pkt. 5.1).

Undervægtige patienter (BMI $< 18,5$ kg/m²)

I det kliniske studie, der evaluerede ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV, oplevede 5 ud af 8 undervægtige patienter en bivirkning af grad 3 eller 4, især myelosuppression, dosisændring, f.eks. udskydelse af dosis, dosisreduktion eller seponering var nødvendig hos 7 ud af 8 patienter (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier blev ONIVYDE pegyleret liposomal indgivet i doser på op til 210 mg/m² til patienter med forskellige former for cancer. Bivirkningerne hos disse patienter svarede til de bivirkninger, der er rapporteret for den anbefalede dosis og det anbefalede regime.

Der er rapporteret overdosering med nonliposomal irinotecan i doser op til omkring det dobbelte af den anbefalede terapeutiske dosis af irinotecan, hvilket kan være dødeligt. De mest signifikante rapporterede bivirkninger var svær neutropeni og svær diarré.

Der findes ingen kendt antidot mod overdosering af ONIVYDE pegyleret liposomal. Maksimal understøttende behandling bør iværksættes for at forhindre dehydrering som følge af diarré og til behandling af komplikationer i forbindelse med eventuelle infektioner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Topoisomerase 1 hæmmere. ATC kode: L01CE02

Virkningsmekanisme

Det aktive stof i ONIVYDE pegyleret liposomal er irinotecan (en topoisomerase I-hæmmer) indkapslet i en dobbeltlags lipidvesikel (et liposom).

Irinotecan er et derivat af camptothecin. Camptotheciner er specifikke hæmmere af enzymet DNA-topoisomerase I. Irinotecan og dets aktive metabolit SN-38 binder reversibelt til topoisomerase I-DNA-komplekset og inducerer enkeltstrengs-DNA-brud, som hindrer DNA-replikation og er årsag til stoffets cytotoxiske egenskaber. Irinotecan metaboliseres af carboxylesterase til SN-38. SN-38 er ca. 1.000 gange så potent som irinotecan som hæmmer af topoisomerase I, oprenset fra humane og murine tumorcellelinjer.

Farmakodynamisk virkning

I dyremodeller er det påvist, at ONIVYDE pegyleret liposomal udvider plasmaniveauet af irinotecan og forlænger eksponeringen for den aktive metabolit SN-38 på tumorstedet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af ONIVYDE pegyleret liposomal blev undersøgt i et multinationalt, randomiseret, åbent, kontrolleret klinisk studie (NAPOLI-1), der afprøvede to behandlingsregimer hos patienter med metastatisk pancreasadenokarcinom, som havde dokumenteret sygdomsprogression efter gemcitabin eller gemcitabinindeholdende behandling. Studiet var designet til at vurdere den kliniske virkning og sikkerhed af ONIVYDE pegyleret liposomal-monoterapi og ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV sammenlignet med en aktiv kontrolgruppe, som fik 5-FU/LV.

Patienter, som var randomiseret til ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV, fik 70 mg/m² ONIVYDE pegyleret liposomal som intravenøs infusion over 90 minutter efterfulgt af 400 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter efterfulgt af 2.400 mg/m² 5-FU intravenøst over 46 timer, indgivet hver anden uge. Patienter, som var homozygote for UGT1A1*28-allelen, fik en lavere initialdosis af ONIVYDE pegyleret liposomal (se pkt. 4.2). Patienter, som var randomiseret til 5-FU/LV, fik 200 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter efterfulgt af 2.000 mg/m² 5-FU intravenøst over 24 timer indgivet på dag 1, 8, 15 og 22 i en 6-ugerscyklus. Patienter, som var randomiseret til ONIVYDE pegyleret liposomal-monoterapi, fik 100 mg/m² som intravenøs infusion over 90 minutter hver tredje uge.

De primære inklusionskriterier for patienter med metastatisk pancreasadenokarcinom i NAPOLI-1-studiet var Karnofsky-performancestatus (KPS) ≥ 70 , normalt bilirubinniveau, aminotransferaseniveauer $\leq 2,5$ gange ULN eller ≤ 5 gange ULN for patienter med levermetastaser og albumin $\geq 3,0$ g/dl.

I alt 417 patienter blev randomiseret, 117 til ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV-gruppen, 151 til ONIVYDE pegyleret liposomal-monoterapigruppen og 149 til 5-FU/LV-gruppen. Patientdemografiske data og sygdoms karakteristika ved inklusion var velafbalanceret mellem studiegrupperne.

I *intent-to-treat*-populationen (alle randomiserede) var medianalderen 63 år (31-87 år), 57 % var mænd, 61 % var kaukasiere, og 33 % var asiater. Gennemsnitligt *baseline*-albuminniveau var 3,6 g/dl, og *baseline*-KPS var 90-100 hos 55 % af patienterne. Sygdoms karakteristika omfattede 68 % patienter med levermetastaser og 31 % med lungemetastaser. 12 % af patienterne havde ikke tidligere fået metastasebehandling, 56 % af patienterne havde fået én tidligere metastasebehandling, og 32 % af patienterne havde fået to eller flere tidligere metastasebehandlinger.

Patienterne fik behandling indtil sygdoms progression eller uacceptabel toksicitet. Det primære effektmål var samlet overlevelse (OS). Yderligere effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR). Resultaterne er vist i tabel 4. Samlet overlevelse er illustreret i figur 1.

Tabel 4: Effektræsultater fra det kliniske studie NAPOLI-1

	ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Samlet overlevelse¹		
Antal dødsfald, n (%)	75 (64%)	80 (67%)
Median SO (måneder)	6,1	4,2
(95 % CI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Risikorate (95 % CI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-værdi ⁴	0,0122	
Progressionsfri overlevelse^{1,2}		
Død eller progression, n (%)	83 (71%)	92 (77%)
Median PFO (måneder)	3,1	1,5
(95 % CI)	(2,7-4,2)	(1,4-1,8)
Risikorate (95 % CI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-værdi ⁴	0,0001	
Objektiv responsrate²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8

	ONIVYDE pegyated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
95 % CI for rate ⁵	9,6-22,9	0,0-2,5
Rateforskel (95 % CI) ⁵	15,4 (8,5-22,3)	
p-værdi ⁶	< 0,0001	

¹ Median er Kaplan-Meier-estimatet for den mediane overlevelsestid.

² I henhold til RECIST-retningslinjer, version 1.1.

³ Cox-modelanalyse.

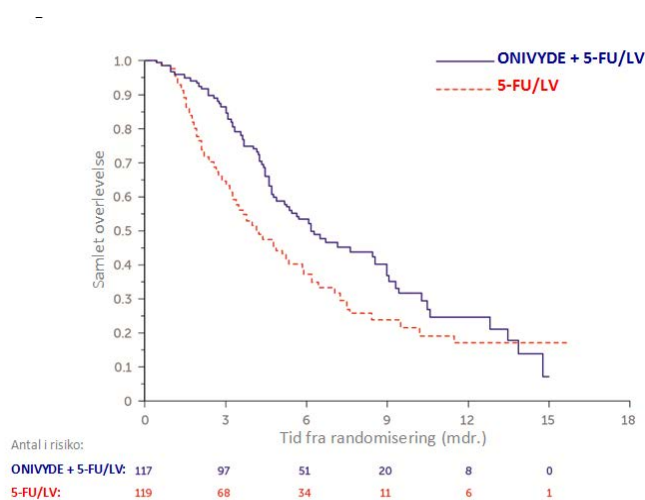
⁴ Ustratificeret log-rank-test.

⁵ Baseret på normal approksimation.

⁶ Fishers eksakte test.

Forkortelser: 5-FU/LV = 5-fluoruracil/leucovorin. CI = konfidensinterval.

Figur 1: Samlet overlevelse



Der blev ikke påvist nogen fordele ved ONIVYDE pegyated liposomal hos det begrænsede antal patienter, som tidligere havde været eksponeret for nonliposomal irinotecan.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ONIVYDE pegyated liposomal i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af pancreasadenokarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Liposomindkapslingen af irinotecan forlænger cirkulationen og begrænser fordelingen i forhold til nonliposomal irinotecan.

Farmakokinetikken for total-irinotecan og total-SN-38 i plasma blev evalueret hos cancerpatienter, som fik ONIVYDE pegyated liposomal som enkeltstof eller som del af kombinationskemoterapi i doser på 50-155 mg/m². De farmakokinetiske (PK) parametre for total-irinotecan og total-SN-38 efter administration af 70 mg/m² ONIVYDE pegyated liposomal er vist i tabel 5.

Tabel 5: Oversigt over gennemsnitlig (\pm standardafvigelse) total-irinotecan og total-SN-38

Analyt	PK-parameter	Enhed	ONIVYDE pegyated liposomal 70 mg/m ² (n=353) ^b , geometrisk gennemsnit (95 % CI) ^a	Nonliposomal irinotecan 125 mg/m ² (n = 99) ^c , gennemsnit (SD)
Total-irinotecan	AUC	t x nanog/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C _{max}	nanog/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Clearance (CL)	l/time/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2 effective}	time	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Total-SN-38	AUC	t x nanog/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2 effective}	time	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD = standardafvigelse.

AUC = arealet under plasmakoncentrationskurven (ekstrapoleret til uendelig for ONIVYDE pegyated liposomal og AUC_{24timer} for nonliposomal irinotecan).

C_{max} = maksimal plasmakoncentration.

t_{1/2 effective} = effektiv halveringstid.

^a Værdierne er estimeret ud fra den populationsfarmakokinetiske analyse.

^bN=353 refererer til alle de studiepersoner, der blev inkluderet i den populationsfarmakokinetiske analyse

^cVærdierne stammer fra publicerede data (Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91).

Fordeling

Direkte måling af liposomal irinotecan viser, at 95 % af irinotecan forbliver liposomindkapslet under cirkulation. Nonliposomal irinotecan udviser et højt fordelingsvolumen (138 l/m²). Fordelingsvolumen for 70 mg/m² ONIVYDE pegyated liposomal var 2,6 l/m², hvilket tyder på, at ONIVYDE pegyated liposomal stort set er begrænset til vaskulær væske.

ONIVYDE pegyated liposomals plasmaproteinbinding er ubetydelig (< 0,44 % af total irinotecan i ONIVYDE pegyated liposomal). Nonliposomal irinotecans plasmaproteinbinding er moderat (30-68 %), og SN-38 er kraftigt bundet til humane plasmaproteiner (ca. 95 %).

Biotransformation

Irinotecan, der frigives fra liposomindkapslingen, følger samme metaboliseringsvej, som er rapporteret for nonliposomal irinotecan.

Den metaboliske konvertering af irinotecan til den aktive metabolit SN-38 medieres af carboxylesterasezymer. *In vitro-studier* indikerer, at irinotecan, SN-38 og en anden metabolit, aminopentancarboxylsyre (APC), ikke hæmmer CYP-isozymer. SN-38 konjugeres efterfølgende overvejende af enzymet UDP-glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) og danner en glukuronidmetabolit. UGT1A1-aktiviteten er nedsat hos personer med genetiske polymorfier, som fører til nedsat enzymaktivitet, f.eks. UGT1A1*28-polymorfi. I en populationsfarmakokinetisk analyse af ONIVYDE pegyated liposomal med anvendelse af resultater fra en undergruppe af patienter med UGT1A1*28-genotypetestning, hvor analysen justerede for den lavere dosis, der blev givet til patienter, som var homozygote for UGT1A1*28-allelen, havde patienter, som var homozygote

(N = 14) og ikke-homozygote (N = 244) for denne allel, gennemsnitlige *steady state*-koncentrationer af total-SN-38 på henholdsvis 1,06 og 0,95 ng/ml.

Elimination

Fordelingen af ONIVYDE pegyleret liposomal og nonliposomal irinotecan er ikke fuldt belyst hos mennesker.

11-20 % af nonliposomal irinotecan udskilles i urinen, < 1 % af SN-38 og 3 % af SN-38-glukuronid. Den kumulative udskillelse af irinotecan og dets metabolitter (SN-38 og SN-38-glukuronid) i galde og urin over en periode på 48 timer efter administration af nonliposomal irinotecan til to patienter var ca. 25-50 % (100-300 mg/m²).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. I en populationsfarmakokinetisk analyse havde let til moderat nedsat nyrefunktion ingen indvirkning på eksponeringen for total-SN-38 efter justering for legemsoverflade (BSA). Analysen omfattede 68 patienter med moderat (CL_{cr} 30-59 ml/min) og 147 patienter med let (CL_{cr} 60-89 ml/min) nedsat nyrefunktion samt 135 patienter med normal nyrefunktion (CL_{cr} > 90 ml/min). Der var ikke tilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (CL_{cr} < 30 ml/min) til at vurdere indvirkningen på farmakokinetikken (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier af patienter med nedsat leverfunktion. I en populationsfarmakokinetisk analyse havde patienter med total-bilirubin på 1-2 mg/dl (n = 19) ved *baseline* en gennemsnitlig *steady state*-koncentration af total-SN-38, som var 37 % højere end patienter med *baseline*-bilirubin < 1 mg/dl (n = 329) (henholdsvis 0,98 (95 % CI: 0,94-1,02) og 1,29 (95 % CI: 1,11-1,5) ng/ml). Der var dog ingen indvirkning af forhøjet ALAT/ASAT på koncentrationen af total-SN-38. Der foreligger ingen data for patienter med total-bilirubin over 2 gange ULN.

Andre særlige populationer

Alder og køn

Den populationsfarmakokinetiske analyse af patienter i alderen 28-87 år, hvoraf 11 % var ≥ 75 år, tyder på, at alder ikke har nogen klinisk betydningsfuld effekt på eksponeringen for irinotecan og SN-38.

Den populationsfarmakokinetiske analyse af 196 mandlige og 157 kvindelige patienter tyder på, at køn ikke har nogen klinisk betydningsfuld effekt på eksponeringen for irinotecan og SN-38 efter justering for BSA.

Etnicitet

Den populationsfarmakokinetiske analyse tyder på, at asiater har 56 % lavere gennemsnitlig *steady state*-koncentration af total-irinotecan end kaukasiere (henholdsvis 3,93 (95 % CI: 3,68-4,2) og 1,74 (95 % CI: 1,58-1,93) mg/l) og 8 % højere gennemsnitlig *steady state*-koncentration af total-SN-38 (henholdsvis 0,97 (95 % CI: 0,92-1,03) og 1,05 (95 % CI: 0,98-1,11) ng/ml).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I en puljet analyse af 353 patienter var højere SN-38-C_{max} i plasma forbundet med øget sandsynlighed for neutropeni, og højere total-irinotecan-C_{max} i plasma var forbundet med øget sandsynlighed for diarré.

I det kliniske studie, der undersøgte effekten af ONIVYDE pegyleret liposomal, var højere plasmaeksponering for total-irinotecan og total-SN-38 hos patienterne i ONIVYDE pegyleret liposomal + 5-FU/LV-gruppen forbundet med længere OS og PFS samt højere ORR.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier med enkeltdoser og gentagne doser på mus, rotter og hunde var målorganerne for toksicitet mave-tarm-kanalen og det hæmatologiske system. Sværhedsgraden var dosisrelateret, og toksiciteten var reversibel. NOAEL (niveau uden observerede bivirkninger) hos rotter og hunde efter 90 minutters intravenøs infusion af ONIVYDE pegyleret liposomal én gang hver tredje uge i 18 uger var 155 mg/m².

I studier af sikkerhedsfarmakologi hos hunde havde ONIVYDE pegyleret liposomal ingen effekt på kardiovaskulære, hæmodynamiske, elektrokardiografiske eller respiratoriske parametre i doser op til 18 mg/kg eller 360 mg/m². I toksicitetsstudier med gentagne doser på rotter blev der ikke observeret nogen fund, som indikerede CNS-relateret toksicitet.

Genotoksisk og karcinogent potentiale

Der er ikke foretaget genotoksicitetsstudier med ONIVYDE pegyleret liposomal. Nonliposomal irinotecan og SN-38 var genotoksiske *in vitro* i kromosomaberrationstest i CHO-celler og i *in vivo*-mikronukleustest hos mus. I andre studier med irinotecan blev det dog påvist, at det ikke havde mutagent potentiale i Ames' test.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med ONIVYDE pegyleret liposomal. For nonliposomal irinotecan indgivet til rotter én gang om ugen i 13 uger i maksimumdosis på 150 mg/m² blev der ikke rapporteret behandlingsrelaterede tumorer 91 uger efter behandlingsafslutning. Under disse forhold var der en signifikant lineær dosisrelateret tendens til øget hyppighed af kombinationen polypper i livmoderhornenes endometrie-stroma og endometrie-stroma-sarkom. På grund af irinotecans virkningsmekanisme betragtes stoffet som potentielt karcinogent.

Reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet med ONIVYDE pegyleret liposomal.

Nonliposomal irinotecan var teratogent hos rotter og kaniner ved doser under den humane terapeutiske dosis. Behandlede rotters unger med ydre abnormiteter udviste nedsat fertilitet. Dette sås ikke hos morfologisk normale unger. Hos drægtige rotter sås fald i placenta vægt og i fostrenes levedygtighed samt stigning i adfærdsmæssige abnormiteter.

Nonliposomal irinotecan forårsagede atrofi af hanlige kønsorganer hos både rotter og hunde efter gentagne daglige doser på henholdsvis 20 mg/kg og 0,4 mg/kg. Disse effekter var reversible efter behandlingsophør.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lipider i liposom

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC)

Cholesterol

N-(carbonyl-methoxypolyethylenglycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin (MPEG-2000-DSPE)

Andre hjælpestoffer

Saccharoseoctasulfat

2- [4- (2-hydroxyethyl) piperazin-1-yl] ethansulfonsyre (HEPES-buffer)

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

ONIVYDE pegylated liposomal må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet for den fortyndede infusionsvæske, dispersion er påvist ved 15-25 °C i op til 6 timer og i køleskab (2-8 °C) i højst 24 timer.

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel bør præparatet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er opbevaringstid og -forhold efter fortynding brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (type I-glas) med en grå chlorbutylprop og aluminiumsforsegling med flip-off-låg indeholdende 10 ml koncentrat.

Hver pakning indeholder et hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoxisk lægemiddel, og der skal udvises forsigtighed ved håndteringen. Det anbefales at anvende handsker, beskyttelsesbriller og særligt arbejdstøj ved håndtering og administration af ONIVYDE pegylated liposomal. Ved kontakt med huden vaskes straks grundigt med vand og sæbe. Ved kontakt med slimhinder skylles grundigt med rigelige mængder vand. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke håndteres af gravide på grund af lægemidlets cytotoxiske karakter.

Klargøring af dispersion og administration

ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en steril liposomal dispersion i en koncentration på 4,3 mg/ml, som skal fortyndes før administration ved brug af en kanyle, der er højst 21 gauge. Fortynd med 5 % glucoseinjektionsvæske eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske for at fremstille en dispersion med den korrekte dosis af ONIVYDE pegylated liposomal fortyndet til et endeligt volumen på 500 ml. Bland den fortyndede dispersion ved at vende den forsigtigt op og ned. Den fortyndede dispersion er klar til svagt hvid eller svagt opaliserende og fri for synlige partikler.

ONIVYDE pegylated liposomal skal indgives før LV efterfulgt af 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke indgives som bolusinjektion eller ufortyndet.

Aseptisk teknik skal anvendes under klarlægning af infusionsvæsken. ONIVYDE pegylated liposomal er udelukkende til engangsbrug.

Der skal udvises forsigtighed for at undgå ekstravasation, og infusionsstedet skal kontrolleres for tegn på inflammation. Hvis der opstår ekstravasation, anbefales grundig skylning af stedet med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske og/eller sterilt vand samt pålægning af is.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1130/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. oktober 2016

Dato for seneste fornyelse: 16. juli 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ONIVYDE pegyleret liposomal 4,3 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion
irinotecan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 10 ml hætteglas med koncentrat indeholder 43 mg irinotecan vandfri fri base (som
irinotecansucrososulfat i en pegyleret liposomal formulering).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer:

DSPC

Cholesterol

MPEG-2000-DSPE

Saccharoseoctasulfat

HEPES-buffer

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, dispersion.

43 mg/10 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Udelukkende til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs administration efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ONIVYDE pegyleret liposomal (irinotecan) svarer ikke til nonliposomale formuleringer. Må ikke
udskiftes indbyrdes.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Cytotoksisk: Udvis forsigtighed ved håndteringen og følg særlige regler for bortskaffelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1130/001

13. BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion
irinotecan
i.v.-administration efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

43 mg/10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

ONIVYDE pegylyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, dispersion irinotecan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ONIVYDE pegylyated liposomal
3. Sådan skal du bruge ONIVYDE pegylyated liposomal
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning og anvendelse

ONIVYDE pegylyated liposomal er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof irinotecan. Det aktive stof er indkapslet i små fedtpartikler, som kaldes liposomer.

Irinotecan tilhører en gruppe af kræftmidler, som kaldes topoisomerasehæmmere. Det blokerer enzymet topoisomerase I, som medvirker ved delingen af cellernes DNA. Dermed forhindres kræftcellerne i at formere sig og vokse, og de ender med at dø.

Det er meningen, at liposomerne skal ophobes i svulsten, hvor de frigiver lægemidlet langsomt over tid, hvilket betyder, at det virker i længere tid.

Hvad bruges ONIVYDE pegylyated liposomal til?

ONIVYDE pegylyated liposomal bruges til behandling af voksne patienter med metastatisk bugspytkirtelkræft (kræft i bugspytkirtlen, som har spredt sig til andre steder i kroppen), som tidligere er blevet behandlet med lægemidlet gemcitabin. ONIVYDE pegylyated liposomal anvendes i kombination med 2 andre kræftmidler kaldet 5-fluoruracil og leucovorin.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om virkningen af ONIVYDE pegylyated liposomal, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge ONIVYDE pegylyated liposomal

Følg nøje alle de instruktioner, du får af lægen. De kan være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel.

Brug ikke ONIVYDE pegylated liposomal

- Hvis du er svært allergisk over for irinotecan eller et af de øvrige indholdsstoffer i ONIVYDE pegylated liposomal (angivet i punkt 6).
- Hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du bruger ONIVYDE pegylated liposomal

- Hvis du tidligere har haft problemer med leveren eller har haft gulsot.
- Hvis du tidligere har haft lungesygdom, tidligere har fået medicin (kolonistimulerende faktorer) til at øge dine blodtal eller tidligere har fået strålebehandling.
- Hvis du tager andre lægemidler (se afsnittet "Brug af anden medicin sammen med ONIVYDE pegylated liposomal").
- Hvis du planlægger at blive vaccineret, da mange vacciner ikke må gives under behandling med kemoterapi.
- Hvis du er på en natriumkontrolleret diæt, da dette lægemiddel indeholder natrium.

Kontakt straks lægen eller sygeplejersken under behandlingen med ONIVYDE pegylated liposomal

- Hvis du pludseligt får åndedrætsbesvær, ansigtsrødme, hovedpine, hududslæt eller nældefeber (pludseligt får kløende udslæt med hævede røde buler på huden), kløe, hævelse omkring øjnene, trykken for brystet eller en snørende fornemmelse omkring halsen under eller kort efter infusionen.
- Hvis du får feber, kulderystelser eller andre symptomer på en infektion.
- Hvis du får diarré med hyppig flydende afføring, og det ikke er under kontrol 12-24 timer efter behandlingen (se nedenfor).
- Hvis du får åndenød eller hoste.
- Hvis du får tegn eller symptomer på en blodprop, såsom pludselig smerte eller hævelse i et ben eller en arm, pludseligt indsættende hoste, brystmerter eller vejtrækningsbesvær.

Hvis du får diarré

Så snart du får den første flydende afføring, skal du begynde at drikke store mængder væske for at genoprette væskebalancen (f.eks. vand, danskvand, kulsyreholdige drikke, suppe), så kroppen ikke mister for meget væske og salte. Kontakt straks lægen, så du kan få den nødvendige behandling. Lægen vil muligvis sørge for, at du har et lægemiddel, som indeholder loperamid, så du kan påbegynde behandlingen hjemme, men det må ikke anvendes i mere end 48 timer i træk. Kontakt lægen, hvis den løse afføring fortsætter.

Blodprøver og lægeundersøgelser

Før du påbegynder behandling med ONIVYDE pegylated liposomal, vil lægen tage blodprøver (eller udføre andre lægeundersøgelser) for at fastsætte den bedste startdosis for dig. Under behandlingen vil der blive foretaget yderligere undersøgelser (blodprøver eller andet), så lægen kan kontrollere dine blodtal og vurdere, hvordan du reagerer på behandlingen. Lægen vil muligvis justere din dosis eller din behandling.

Børn og unge

ONIVYDE pegylated liposomal anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med ONIVYDE pegylated liposomal

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du tidligere har fået andre præparater, der indeholder irinotecan.

ONIVYDE pegyleret liposomal må ikke anvendes i stedet for andre lægemidler, som indeholder irinotecan, fordi det virker på en anden måde, når det er indkapslet i liposomer, end når det indgives i fri form.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du allerede får eller for nylig har fået kemoterapi og/eller strålebehandling eller behandling med svampemedicinen flucytosin.

Desuden er det særligt vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du også bruger nogle af følgende lægemidler, da de kan nedsætte niveauet af irinotecan i din krop:

- phenytoin, phenobarbital eller carbamazepin (mod kramper og fald)
- rifampicin og rifabutin (mod tuberkulose)
- perikon (naturlægemiddel mod depression og nedtrykthed)

Det er særligt vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du også bruger nogle af følgende lægemidler, da de kan øge niveauet af irinotecan i din krop:

- ketoconazol, itraconazol eller voriconazol (mod svampeinfektioner)
- clarithromycin (antibiotikum mod bakterieinfektioner)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (mod HIV-infektion)
- regorafenib (mod nogle former for kræft)
- telaprevir (mod leversygdommen hepatitis C)
- nefazodon (mod depression og nedtrykthed)
- gemfibrozil (mod forhøjet fedt i blodet)

Brug af ONIVYDE pegyleret liposomal sammen med mad og drikke

Du må ikke spise grapefrugt eller drikke grapefrugtjuice, mens du er i behandling med ONIVYDE pegyleret liposomal, da det kan øge niveauet af irinotecan i din krop.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du må ikke få ONIVYDE pegyleret liposomal, hvis du er gravid, da det kan skade fosteret. Fortæl det til lægen, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid. Spørg lægen til råds, hvis du planlægger at blive gravid. Hvis du får ONIVYDE pegyleret liposomal, bør du først amme en måned efter den sidste dosis.

Inden du tager lægemidlet, skal du tale med lægen om den mulige risiko ved dette lægemiddel og om, hvilke muligheder der er for at bevare din evne til at få børn.

Under behandlingen med ONIVYDE pegyleret liposomal og i syv måneder efter, behandlingen er stoppet, skal du bruge et sikkert præventionsmiddel, som passer dig, så du ikke bliver gravid i denne periode. Mænd skal anvende kondom under behandlingen med ONIVYDE pegyleret liposomal og i 4 måneder derefter.

Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Du må ikke få ONIVYDE pegyleret liposomal, hvis du ammer, da det kan skade barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ONIVYDE pegyleret liposomal kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (fordi du kan blive søvngig, svimmel og udmattet under behandlingen med ONIVYDE pegyleret liposomal). Du må ikke føre motorkøretøj, betjene maskiner eller udføre andre opgaver, som kræver din fulde opmærksomhed, hvis du føler dig søvngig, svimmel eller udmattet.

ONIVYDE pegylated liposomal indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 33,1 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,65 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du bruge ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal må kun gives af sundhedspersoner, som er uddannet i at give kræftmedicin.

Følg nøje alle de instruktioner, du får af lægen eller sygeplejersken.

Lægen afgør, hvilken dosis du skal have.

ONIVYDE pegylated liposomal indgives i et drop (som infusion) i en blodåre (vene). Infusionen tager mindst 90 minutter og gives som en enkelt dosis.

Efter du har fået ONIVYDE pegylated liposomal, får du to andre lægemidler, leucovorin og 5-fluoruracil.

Behandlingen gentages hver anden uge.

I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at nedsætte dosis eller forlænge intervallerne mellem behandlingerne.

Før infusionen får du muligvis medicin mod kvalme og opkastning. Hvis du ved tidligere behandlinger med ONIVYDE pegylated liposomal har oplevet sveden, mavekrampe og øget spytdannelse sammen med tidligt indsættende hyppig og flydende afføring, vil du muligvis ved efterfølgende behandlinger få lægemidler for at forhindre disse bivirkninger eller nedsætte sværhedsgraden af dem, før du får ONIVYDE pegylated liposomal.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det er vigtigt, at du er klar over, hvilke bivirkninger der kan opstå.

Lægen vil eventuelt udskrive medicin til at afhjælpe bivirkningerne.

Fortæl straks lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Hvis du får hævelse under huden (angioødem) og/eller symptomer på mulige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner, såsom pludseligt åndedrætsbesvær, ansigtsrødme, kvalme, hovedpine, hududslæt eller nældefeber (pludseligt får kløende udslæt med hævede røde buler på huden), kløe, hævelse omkring øjnene, trykken for brystet eller en snørende fornemmelse omkring halsen, under eller kort efter infusionen. Alvorlige allergiske reaktioner kan være livstruende. Det kan være nødvendigt at standse infusionen, og du skal måske behandles eller observeres for disse bivirkninger.
- Hvis du får feber, kulderystelser og tegn på en infektion (da dette kan kræve omgående behandling).
- Hvis du får svær vedvarende diarré (hyppig flydende afføring) – se punkt 2.

Følgende andre bivirkninger kan forekomme:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Lavt antal hvide blodlegemer (neutropeni og leukopeni), lavt antal røde blodlegemer (blodmangel)
- Lav antal blodplader (trombocytopeni)
- Diarré (hyppig løs eller vandig afføring)
- Kvalme og opkastning
- Smerter i maven eller mave-tarm-regionen
- Ømhed i munden
- Vægttab
- Appetitløshed
- Væskemangel (dehydrering)
- Lavt niveau af salte (elektrolytter) i kroppen (f.eks. kalium, magnesium)
- Usædvanligt hårtab
- Træthed
- Svimmelhed
- Hævelse og væskeophobning i hænder, lægge og fødder (perifert ødem)
- Ømhed og hævelse i fordøjelseskanalens slimhinder (slimhindeinflammation – en betændelseslignende reaktion)
- Feber
- Almen svaghed

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Kulderystelser
- Infektioner, f.eks. svampeinfektioner i munden (oral candidiasis), feber med lavt antal hvide blodlegemer (febril neutropeni), infektioner i forbindelse med indgift af lægemidlet i en vene
- Betændelse i mave og tarm (gastroenteritis)
- Betændelse i hele kroppen forårsaget af infektion (blodforgiftning)
- Komplikation ved blodforgiftning, der kan være livstruende (septisk shock)
- Lungebetændelse
- Lavt antal af en særlig type hvide blodlegemer, lymfocytter, som har en vigtig funktion i immunforsvaret (lymfopeni)
- Nedsat indhold af visse salte (elektrolytter) i kroppen (f.eks. fosfat, natrium)
- Lavt blodsukker (hypoglykæmi)
- Søvnløshed
- Dårlig smag i munden
- En tilstand kaldet kolinergt syndrom med sveden, øget spytdannelse og mavekramper
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Blodprop i en dyb vene (dyb venetrombose), blodprop i lungepulsåren eller i en af lungernes forgreninger (lungeemboli) eller blodprop andre steder i kroppen (emboli)
- Svag, hæs eller hvæsende stemme
- Åndedrætsbesvær
- Inflammation i tarmene
- Hæmorrhoider
- Forhøjede levertal (alanin-aminotransferase eller aspartat-aminotransferase) i en blodprøve
- Forhøjet niveau af bilirubin (et orangegult farvestof, som er et affaldsprodukt ved den normale nedbrydning af røde blodlegemer) i laboratoriemålinger, der vedrører leverfunktionen
- Forhøjelse i laboratoriemålinger, der vedrører blodets størkningsevne (forhøjet international normaliseret ratio)
- Unormalt lavt indhold af albumin i blodet (et vigtigt protein i kroppen)
- Kløe
- Pludselige problemer med nyrefunktionen, som kan føre til hurtig svækkelse af nyrefunktionen eller nyresvigt
- Unormal reaktion på infusionen med symptomer som åndedrætsbesvær, ansigtsrødme, hovedpine, trykken for brystet eller en snørende fornemmelse omkring halsen
- Unormal væskeophobning i kroppen, som giver hævelse i det påvirkede væv (ødem)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Betændelse i hele kroppen forårsaget af infektion i galdeblæren og galdegangene (biliær sepsis)
- Allergisk reaktion over for ONIVYDE pegyleret liposomal (det aktive stof eller hjælpestofferne)
- Nedsat iltforsyning til kroppens væv
- Inflammation i spiserøret
- Dannelse eller tilstedeværelse af en blodprop i en blodåre – vene eller arterie (trombose)
- Inflammation i endetarmens slimhinde
- Nældefeber (hævede, røde buler)
- Hududslæt
- En særlig type udslæt, som er kendetegnet ved et fladt, rødt hudområde, der er dækket af buler (makulopapuløst udslæt)
- Misfarvning af neglene

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra de tilgængelige data)

- Rødme af huden

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Det gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasset efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Når koncentrationen er fortyndet til en infusionsvæske med 5 % glucoseinjektionsvæske eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske, skal dispersionen anvendes så hurtigt som muligt, men kan opbevares ved stuetemperatur (15-25 °C) i op til 6 timer og i køleskab (2-8 °C) i højst 24 timer før brug. Den skal beskyttes mod lys og må ikke nedfryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ONIVYDE pegyleret liposomal indeholder:

- Aktivt stof: irinotecan. Et 10 ml hætteglas med koncentrat indeholder 43 mg irinotecan vandfri base (som sucrosafatsalt i en pegyleret liposomal formulering).
- Øvrige indholdsstoffer: 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC), kolesterol, N-(carbonyl-methoxypolyethylenglycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin (MPEG-2000-DSPE), saccharoseoctasulfat, 2- [4- (2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl] ethansulfonsyre (HEPES-buffer), natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

ONIVYDE pegyated liposomal indeholder natrium. Se punkt 2, hvis du er på en natriumkontrolleret diæt.

Udsende og pakningsstørrelser

ONIVYDE pegyated liposomal leveres som en hvid til svagt gul, uigennemsigtig isotonisk liposomal dispersion i et hætteglas af glas.

Hver pakning indeholder et hætteglas med 10 ml koncentrat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Fremstiller

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:**Klargøring og administration af ONIVYDE pegylated liposomal**

- ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en steril liposomal dispersion i en koncentration på 4,3 mg/ml, som skal fortyndes før administration ved brug af en kanyle, der er højst 21 gauge. Fortynd med 5 % glucoseinjektionsvæske eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske for at fremstille en dispersion med den korrekte dosis af ONIVYDE pegylated liposomal fortyndet til et endeligt volumen på 500 ml. Bland den fortyndede dispersion ved at vende den forsigtigt op og ned.
- ONIVYDE pegylated liposomal skal indgives før leucovorin efterfulgt af 5-fluoruracil. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke indgives som bolusinjektion eller ufortyndet.
- Aseptisk teknik skal anvendes under klarlægning af infusionsvæsken. ONIVYDE pegylated liposomal er udelukkende til engangsbrug.
- Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel bør præparatet anvendes hurtigst muligt efter fortynding. Den fortyndede dispersion kan opbevares ved stuetemperatur (15-25 °C) i op til 6 timer eller i køleskab (2-8 °C) i højst 24 timer før brug. Den skal beskyttes mod lys og må ikke nedfryses.
- Der skal udvises forsigtighed for at undgå ekstravasation, og infusionsstedet skal kontrolleres for tegn på inflammation. Hvis der opstår ekstravasation, anbefales grundig skylning af stedet med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske og/eller sterilt vand samt pålægning af is.

Håndtering og bortskaffelse af ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoxisk lægemiddel, og der skal udvises forsigtighed ved håndteringen. Det anbefales at anvende handsker, beskyttelsesbriller og særligt arbejdstøj ved håndtering og administration af ONIVYDE pegylated liposomal. Ved kontakt med huden vaskes straks grundigt med vand og sæbe. Ved kontakt med slimhinder skylles grundigt med rigelige mængder vand. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke håndteres af gravide på grund af lægemidlets cytotoxiske karakter.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for irinotecan (liposomale formuleringer) er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af tilgængelige data vedrørende overfølsomhedsreaktionerne: Angioødem og anafylaktisk/anafylaktoid reaktion og hudreaktion (udslæt, urticaria, erytem og pruritus) fra kliniske studier, litteraturen, spontane rapporter og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at et årsagsforhold mellem irinotecan (liposomale formuleringer) og sådanne reaktioner i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende irinotecan (liposomale formuleringer) skal ændres i overensstemmelse hermed.

I betragtning af tilgængelige data vedrørende lægemiddelinteraktioner (*drug-drug interactions*, DDI) med flucytosin som et prodrug til 5-fluorouracil fra litteraturen og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en interaktion mellem irinotecan (liposomale formuleringer) og flucytosin i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter indeholdende irinotecan (liposomale formuleringer) skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for irinotecan (liposomale formuleringer) er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder irinotecan (liposomale formuleringer), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.