

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ONIVYDE 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 10 ml Konzentrat-Durchstechflasche enthält das Äquivalent von 50 mg Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O - (als Irinotecan Sucrosofat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 43 mg Irinotecan.

1 ml Konzentrat enthält das Äquivalent von 5 mg Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O (als Irinotecan Sucrosofat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 4,3 mg Irinotecan.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml Konzentrat enthält 0,144 mmol (3,31 mg) Natrium.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.  
Weiße bis leicht gelbliche, undurchsichtige isotonische liposomale Dispersion.  
Das Konzentrat besitzt einen pH-Wert von 7,2 und eine Osmolalität von 295 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ONIVYDE (liposomales Irinotecan) darf Patienten nur durch Angehörige der Gesundheitsberufe, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben, verschrieben und verabreicht werden.

ONIVYDE (liposomales Irinotecan) entspricht nicht den nicht-liposomalen Irinotecan-Formulierungen. Die unterschiedlichen Formulierungen sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

### Dosierung

ONIVYDE, Leucovorin und 5-Fluorouracil sollten sequentiell verabreicht werden. Die empfohlene Dosis und das empfohlene Behandlungsschema von ONIVYDE sind 80 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 90 Minuten, gefolgt von LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 30 Minuten und danach 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 46 Stunden in Abständen von 2 Wochen. ONIVYDE darf nicht als einziger Wirkstoff verabreicht werden.

Eine reduzierte Anfangsdosis von ONIVYDE (liposomales Irinotecan) von 60 mg/m<sup>2</sup> sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die Träger der UGT1A1\*28-Variante (UGT1A1\*28-Allel-Homozygot) sind (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Eine Dosissteigerung von ONIVYDE auf 80 mg/m<sup>2</sup> sollte bei Verträglichkeit für nachfolgende Zyklen in Erwägung gezogen werden.

### Prämedikation

Es wird empfohlen, Patienten eine Prämedikation mit Standard Dosen von Dexamethason (oder einem gleichwertigen Kortikosteroid) in Kombination mit einem 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (oder einem anderen Antiemetikum) mindestens 30 Minuten vor der ONIVYDE-Infusion zu verabreichen.

### Dosisanpassungen

Alle Dosisanpassungen sollten auf der schwerwiegendsten vorhergehenden Toxizität beruhen. Für die LV-Dosis ist keine Anpassung erforderlich. Für Toxizitäten Grad 1 und 2 werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Dosisanpassungen, wie in Tabelle 1 und 2 gezeigt, werden zur Behandlung von Toxizitäten Grad 3 oder 4 empfohlen, die im Zusammenhang mit ONIVYDE stehen. Für Patienten, die die Behandlung mit 60 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE beginnen und die Dosis nicht auf 80 mg/m<sup>2</sup> steigern, wird eine erste Reduktion der Dosis auf 50 mg/m<sup>2</sup> und eine zweite Reduktion der Dosis auf 40 mg/m<sup>2</sup> empfohlen. Patienten, die eine weitere Dosisreduktion benötigen, sollten die Behandlung abbrechen.

Bei Patienten, die Träger der UGT1A1\*28-Variante sind und bei denen im ersten Therapiezyklus (reduzierte Dosis von 60 mg/m<sup>2</sup>) keine Toxizitäten durch das Arzneimittel aufgetreten sind, kann die ONIVYDE-Dosis in nachfolgenden Zyklen je nach individueller Patientenverträglichkeit auf eine Dosis von insgesamt 80 mg/m<sup>2</sup> gesteigert werden.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisänderungen für ONIVYDE+5-FU/LV bei Grad 3–4 Toxizitäten für Patienten, die für UGT1A1\*28 nicht homozygot sind**

<b>Toxizitätsgrad (Wert) gemäß NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Anpassung von ONIVYDE/5-FU (für Patienten, die für UGT1A1*28 nicht homozygot sind)</b>	
<b>Hämatologische Toxizitäten</b>		
<b><u>Neutropenie</u></b>	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\text{mm}^3$ beträgt.	
<b><u>Grad 3 oder Grad 4 (&lt; 1000/mm<sup>3</sup>) oder neutropenisches Fieber</u></b>	<b><i>Erstes Auftreten</i></b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m <sup>2</sup> Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Zweites Auftreten</i></b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m <sup>2</sup> Reduzieren der 5-FU-Dosis um zusätzliche 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Drittes Auftreten</i></b>	Behandlungsabbruch
<b><u>Thrombozytopenie</u></b> <b><u>Leukopenie</u></b>	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn die Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$ beträgt. Dosisanpassungen bei Leukopenie und Thrombozytopenie basieren auf der NCI CTCAE-Toxizitätsskala und sind den vorstehenden Empfehlungen für Neutropenie gleich.	
<b>Nicht-hämatologische Toxizitäten<sup>2</sup></b>		
<b><u>Diarrhoe</u></b>	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Diarrhoe auf $\leq$ Grad 1 (2-3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt.	
<b><i>Grad 2</i></b>	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Diarrhoe auf $\leq$ Grad 1 (2-3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt.	

<b>Toxizitätsgrad (Wert) gemäß NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Anpassung von ONIVYDE/5-FU (für Patienten, die für UGT1A1*28 nicht homozygot sind)</b>	
<b>Grad 3 oder 4</b>	<b>Erstes Auftreten</b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m <sup>2</sup> Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Zweites Auftreten</b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m <sup>2</sup> Reduzieren der 5-FU-Dosis um zusätzliche 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Drittes Auftreten</b>	Behandlungsabbruch
<b><u>Übelkeit/Erbrechen</u></b>	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich Übelkeit/Erbrechen auf ≤ Grad 1 oder auf die Ausgangswerte einpendeln.	
<b>Grad 3 oder 4 (trotz antiemetischer Therapie)</b>	<b>Erstes Auftreten</b>	Optimieren der antiemetischen Therapie Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Zweites Auftreten</b>	Optimieren der antiemetischen Therapie Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Drittes Auftreten</b>	Behandlungsabbruch
<b><u>Leber-, Nieren-, Atemwegs- oder sonstige<sup>2</sup> Toxizitäten</u></b> <b>Grad 3 oder 4</b>	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Nebenwirkungen auf ≤ Grad 1 einpendeln.	
	<b>Erstes Auftreten</b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m <sup>2</sup> Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Zweites Auftreten</b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m <sup>2</sup> Reduzieren der 5-FU-Dosis um zusätzliche 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Drittes Auftreten</b>	Behandlungsabbruch
<b>Anaphylaktische Reaktion</b>	<b>Erstes Auftreten</b>	Behandlungsabbruch

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des Nationalen Krebsinstituts)

<sup>2</sup> Schließt Asthenie und Anorexie aus; Asthenie und Anorexie Grad 3 erfordern keine Dosisanpassung.

**Tabelle 2: Empfohlene Dosisänderungen für ONIVYDE +5-FU/LV bei Grad 3–4 Toxizitäten für Patienten, die für UGT1A1\*28 homozygot sind**

<b>Toxizitätsgrad (Wert) gemäß NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Anpassung von ONIVYDE/5-FU (für Patienten, die für UGT1A1*28 homozygot sind) ohne vorherige Erhöhung auf 80 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Nebenwirkungen<sup>2</sup> Grad 3 oder 4</b>	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich das unerwünschte Ereignis auf ≤ Grad 1 einpendelt.	
	<b>Erstes Auftreten</b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m <sup>2</sup> Dosisanpassung für 5-FU gemäß Tabelle 1
	<b>Zweites Auftreten</b>	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 40 mg/m <sup>2</sup> Dosisanpassung für 5-FU gemäß Tabelle 1
	<b>Drittes Auftreten</b>	Behandlungsabbruch

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des Nationalen Krebsinstituts)

<sup>2</sup> Schließt Asthenie und Anorexie aus; Asthenie und Anorexie Grad 3 erfordern keine Dosisanpassung.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Beeinträchtigung der Leber*

Es wurde keine spezifische Studie bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber im Zusammenhang mit ONIVYDE durchgeführt. Die Anwendung von ONIVYDE sollte bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel von > 2,0 mg/dl oder einem Anstieg der Aspartataminotransferase- (AST) und Alaninaminotransferasespiegel (ALT) um ein > 2,5-Faches des oberen Limits des Normalwertes (ULN) bzw. ein > 5-Faches des oberen Limits des Normalwertes (ULN) bei Vorliegen von Lebermetastasen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Es wurde keine spezifische Studie bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung im Zusammenhang mit ONIVYDE durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). ONIVYDE wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CLcr < 30 ml/min) empfohlen.

##### *Ältere Patienten*

41 % der Patienten, die im klinischen Studienprogramm mit ONIVYDE behandelt wurden, waren 65 Jahre alt oder älter. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ONIVYDE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≤ 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

ONIVYDE ist nur zur intravenösen Anwendung. Das Konzentrat muss vor Anwendung verdünnt und in einer einzigen intravenösen Infusion über 90 Minuten verabreicht werden. Ausführliche Informationen siehe Abschnitt 6.6.

*Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels*  
ONIVYDE ist ein cytotoxisches Arzneimittel. Das Tragen von Handschuhen, Schutzbrille und Schutzkleidung wird bei der Handhabung oder Anwendung von ONIVYDE empfohlen. Schwangere Mitarbeiter sollten ONIVYDE nicht handhaben.

### 4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen Irinotecan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Anamnese.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemeines

ONIVYDE ist eine liposomale Formulierung von Irinotecan mit anderen pharmakokinetischen Eigenschaften als nicht-liposomales Irinotecan. Die Dosiskonzentration und -stärke unterscheiden sich von nicht-liposomalem Irinotecan.

ONIVYDE entspricht anderen nicht-liposomalen Irinotecan-Formulierungen nicht. Die unterschiedlichen Formulierungen sind nicht gegeneinander austauschbar.

Bei der begrenzten Anzahl an Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber nicht-liposomalem Irinotecan wurde der Nutzen von ONIVYDE nicht nachgewiesen.

#### Myelosuppression/Neutropenie

Während der Behandlung mit ONIVYDE sollte das große Blutbild überwacht werden. Patienten sollte das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber bekannt sein. Die mediane Zeit bis zum Nadir für Neutropenie ab Grad 3 beträgt 23 (Bereich: 8-104) Tage nach der ersten Dosis der Behandlung mit ONIVYDE. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur  $> 38\text{ °C}$  und Neutrophilenzahl  $\leq 1.000\text{ Zellen/mm}^3$ ) sollte dringend im Krankenhaus mit intravenösen Breitbandantibiotika behandelt werden. Die Gabe von ONIVYDE sollte ausgesetzt werden, wenn neutropenisches Fieber auftritt oder die absolute Neutrophilenzahl unter  $1.500/\text{mm}^3$  fällt. Bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas wurde unter ONIVYDE Sepsis mit neutropenischem Fieber und anschließendem septischem Schock mit letalem Ausgang beobachtet.

Bei Patienten mit schweren hämatologischen Ereignissen wird eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerem Knochenmarksversagen darf ONIVYDE nicht angewendet werden.

Eine Strahlentherapie im Bauchbereich in der Anamnese erhöht das Risiko einer schweren Neutropenie und febrilen Neutropenie nach der Behandlung mit ONIVYDE. Eine engmaschige Überwachung des Blutbildes wird empfohlen. Bei Patienten mit Strahlentherapie im Bauchbereich in der Anamnese sollte die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Anwendung von ONIVYDE gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten, sollte Vorsicht geboten sein.

Patienten mit mangelhafter Glukuronidierung von Bilirubin, zum Beispiel bei Gilbert Syndrom, unterliegen bei einer Behandlung mit ONIVYDE möglicherweise einem größeren Risiko für eine Myelosuppression.

Im Vergleich zu weißen Patienten unterliegen asiatische Patienten einem höheren Risiko für schwere und febrile Neutropenie nach der Behandlung mit ONIVYDE+5-FU/LV (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

#### Immunsuppressive Wirkungen und Impfstoffe

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen bzw. attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die aufgrund chemotherapeutischer Arzneimittel wie ONIVYDE abwehrgeschwächt sind, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Von einer Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte daher abgesehen werden. Totimpfstoffe oder inaktive Impfstoffe dürfen verabreicht werden. Die Reaktion auf solche Impfstoffe kann jedoch vermindert sein.

### Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Induktoren

ONIVYDE sollte nicht zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren, wie etwa Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin), Rifampin, Rifabutin und Johanniskraut angewendet werden, es sei denn, es bestehen keine therapeutischen Alternativen. Die geeignete Anfangsdosis für Patienten, die diese Antikonvulsiva oder andere starke Induktoren einnehmen, wurde nicht festgelegt. Es sollte in Erwägung gezogen werden, diese Mittel mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit ONIVYDE durch Therapien zu ersetzen, die keine Induktion des Enzyms bewirken (siehe Abschnitt 4.5).

### Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder mit starken UGT1A1-Inhibitoren

ONIVYDE sollte nicht zusammen mit starken Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 (z. B. Grapefruitsaft, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Lopinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Voriconazol) angewendet werden. Starke CYP3A4-Inhibitoren sollten mindestens 1 Woche vor Beginn der ONIVYDE-Therapie abgesetzt werden.

ONIVYDE sollte nicht zusammen mit starken UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Gemfibrozil, Indinavir) angewendet werden, es sei denn, es bestehen keine therapeutischen Alternativen.

### Diarrhoe

Diarrhoe kann früh ( $\leq 24$  Stunden nach Anwendung von ONIVYDE) oder spät ( $> 24$  Stunden nach Anwendung) einsetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit früh einsetzender Diarrhoe sollte eine prophylaktische oder therapeutische Atropin-Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn diese nicht kontraindiziert ist. Patienten sollten auf das Risiko einer spät einsetzenden Diarrhoe hingewiesen werden. Diese kann entkräftend und in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein, da ein dauerhaft lockerer oder wässriger Stuhlgang zu Dehydration, Elektrolytstörungen, Kolitis, gastrointestinaler Ulzeration, Infektion oder Sepsis führen kann.

Sobald der erste flüssige Stuhlgang auftritt, sollte der Patient große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu sich nehmen. Die Patienten sollten für die Behandlung spät einsetzender Diarrhoe Loperamid (oder ein vergleichbares Mittel) vorrätig haben. Loperamid ist einzunehmen, sobald ein lockerer oder ein Stuhl mit mangelhafter Konsistenz auftritt bzw. sobald die Darmentleerung häufiger als normalerweise üblich stattfindet. Die Behandlung mit Loperamid wird fortgesetzt, bis der Patient mindestens 12 Stunden lang frei von Diarrhoe ist.

Hält die Diarrhoe trotz Einnahme von Loperamid mehr als 24 Stunden an, werden zusätzlich orale Antibiotika empfohlen (z. B. Fluorchinolone für 7 Tage). Loperamid darf aufgrund des Risikos eines paralytischen Ileus nicht länger als 48 Stunden durchgehend eingenommen werden. Hält die Diarrhoe länger als 48 Stunden an, ist Loperamid abzusetzen. Der Elektrolytspiegel muss überwacht und ausgeglichen werden, die Behandlung mit Antibiotika ist bis zum Abklingen der Begleitsymptome fortzusetzen.

Die Behandlung mit ONIVYDE sollte ausgesetzt werden, bis sich die Diarrhoe auf  $\leq$  Grad 1 (2-3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt. ONIVYDE darf nicht an Patienten mit Darmobstruktion und chronisch entzündlicher Darmerkrankung verabreicht werden, solange die Probleme nicht abgeklungen sind.

Bei Diarrhoe Grad 3 oder 4 sollte die nachfolgende ONIVYDE-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Cholinerge Reaktionen

Früh einsetzende Diarrhoe kann von cholinergen Symptomen begleitet sein, wie etwa Rhinitis, erhöhte Speichelbildung, Hitzegefühl, Diaphoresis, Bradykardie, Miosis und Hyperperistaltik. Bei cholinergen Symptomen sollte Atropin angewendet werden.

## Akute Infusionsreaktionen und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei Patienten, die mit ONIVYDE behandelt wurden, wurde über akute Infusionsreaktionen, vor allem Ausschlag, Urtikaria, Periorbitalödem oder Pruritus, berichtet. Neue Ereignisse (alle Grad 1 oder 2) traten im Allgemeinen früh während der Behandlung mit ONIVYDE auf. Nur 2 von 10 Patienten wiesen unerwünschte Ereignisse nach der fünften Dosis auf. Es können Übersensibilitätsreaktionen, einschließlich akuter Infusionsreaktionen, auftreten. ONIVYDE sollte im Falle schwerer Übersensibilitätsreaktionen abgesetzt werden.

## Vorherige Whipple-Operation

Patienten mit einer Whipple-Operation in der Anamnese unterliegen einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen nach Anwendung von ONIVYDE in Kombination mit 5-FU und Leucovorin (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Zeichen einer Infektion überwacht werden.

## Lungentoxizität

Bei Patienten, die eine Behandlung mit nicht-liposomalem Irinotecan erhielten, wurden tödlich verlaufene Ereignisse ähnlich einer interstitiellen Lungenerkrankung beobachtet. In klinischen Studien wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit ONIVYDE keine Ereignisse ähnlich einer interstitiellen Lungenerkrankung berichtet. Risikofaktoren sind unter anderem eine vorbestehende Lungenerkrankung, die Einnahme pneumotoxischer Arzneimittel, Behandlung mit Kolonie-stimulierenden Faktoren oder eine vorangegangene Strahlentherapie. Patienten mit Risikofaktoren sollten vor und während der Behandlung mit ONIVYDE engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden. In einer klinischen Studie mit Irinotecan zeigte ein Röntgenthorax bei einem kleinen Anteil von Patienten ein retikulonoduläres Muster. Bei Dyspnoe, Husten und Fieber, sowohl neu als auch progressiv, sollte die Behandlung mit ONIVYDE sofort unterbrochen und die diagnostische Beurteilung abgewartet werden. Bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung ist ONIVYDE abzusetzen.

## Beeinträchtigung der Leber

Patienten mit Hyperbilirubinämie hatten höhere Konzentrationen von SN-38 gesamt (siehe Abschnitt 5.2), und daher ist das Risiko für Neutropenie erhöht. Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin von 1,0-2,0 mg/dl durchgeführt werden. Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin > 2-Fache des oberen Limits des Normalwertes [ULN]; Transaminasen > 5-Fache des ULN) ist Vorsicht geboten. Vorsicht ist geboten, wenn ONIVYDE in Kombination mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln gegeben wird, besonders bei vorbestehender Beeinträchtigung der Leber.

## Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Die Anwendung von ONIVYDE bei Patienten mit erheblicher Nierenfunktionsbeeinträchtigung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

## Untergewichtige Patienten (Körpermassenindex < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

In der klinischen Studie, die ONIVYDE+5-FU/LV bewertete, traten bei 5 von 8 untergewichtigen Patienten Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 auf, in den meisten Fällen Myelosuppression, wobei 7 von 8 Patienten eine Dosisänderung, wie etwa eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder eine Dosisunterbrechung, benötigten. Bei der Anwendung von ONIVYDE bei Patienten mit einem Körpermassenindex < 18,5 kg/m<sup>2</sup> ist Vorsicht geboten.

## Sonstige Bestandteile

Jeder ml ONIVYDE enthält 0,144 mmol (3,31 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.



## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Informationen zu den Arzneimittelwechselwirkungen mit ONIVYDE beruhen auf der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur zu nicht-liposomalem Irinotecan.

### Die Anwendung von ONIVYDE beeinflussende Wechselwirkungen

#### *Starke CYP3A4-Induktoren*

Patienten, die gleichzeitig nicht-liposomales Irinotecan und Antikonvulsiva wie Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin erhalten, die eine Induktion des Enzyms CYP3A4 bewirken, weisen eine wesentlich geringere Exposition gegenüber Irinotecan (Senkung der AUC um 12 % bei Johanniskraut, 57 % bis 79 % bei Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) und SN-38 (Senkung der AUC um 42 % bei Johanniskraut, 36 % bis 92 % bei Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) auf. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von ONIVYDE und CYP3A4-Induktoren die systemische Exposition von ONIVYDE senken.

#### *Starke CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitoren*

Patienten, die gleichzeitig nicht-liposomales Irinotecan und Ketoconazol, einen CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitor, erhalten, haben eine um 109 % erhöhte Exposition gegenüber SN-38. Daher kann die gleichzeitige Gabe von ONIVYDE mit anderen Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Grapefruitsaft, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Lopinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Voriconazol) die systemische Exposition gegenüber ONIVYDE erhöhen. Auf Grundlage der Arzneimittelwechselwirkung zwischen nicht-liposomalem Irinotecan und Ketoconazol kann die gleichzeitige Gabe von ONIVYDE mit anderen Inhibitoren von UGT1A1 (z. B. Atazanavir, Gemfibrozil, Indinavir) die systemische Exposition von ONIVYDE ebenfalls erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von ONIVYDE+5-FU/LV verändert – beruhend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse – die Pharmakokinetik von ONIVYDE nicht.

Es sind keine Wechselwirkungen von ONIVYDE (liposomales Irinotecan) mit weiteren Arzneimitteln bekannt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und 1 Monat nach der Behandlung mit ONIVYDE eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten während und 4 Monate nach der Behandlung mit ONIVYDE Kondome benutzen.

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von ONIVYDE bei Schwangeren vor. ONIVYDE kann den Fetus schädigen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Der Hauptwirkstoff Irinotecan wirkt bei Tieren nachweislich embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Daten aus diesen Tierstudien sowie aufgrund des Wirkmechanismus von Irinotecan sollte ONIVYDE nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unerlässlich. Wenn ONIVYDE während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung schwanger wird, sollte die Patientin über die potenzielle Gefährdung des Fetus informiert werden.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ONIVYDE oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund des Potenzials für schwere Nebenwirkungen von ONIVYDE bei gestillten Kindern ist ONIVYDE während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patientinnen sollten bis einen Monat nach der letzten Dosis nicht stillen.

## Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von ONIVYDE auf die menschliche Fertilität vor. Nicht-liposomales Irinotecan führte nach mehrfachen täglichen Dosen bei Tieren nachweislich zu einer Atrophie der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ONIVYDE hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung sollten Patienten nur unter Beachtung aller Vorsichtsmaßnahmen Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die folgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Anwendung von ONIVYDE stehen, wurden bei 264 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas berichtet, von denen 147 eine ONIVYDE-Monotherapie ( $120 \text{ mg/m}^2$ ) und 117 ONIVYDE ( $80 \text{ mg/m}^2$ ) in Kombination mit 5-FU/LV erhalten hatten.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz  $\geq 20 \%$ ) von ONIVYDE+5-FU/LV waren: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitmangel, Neutropenie, Ermüdung, Asthenie, Anämie, Stomatitis und Fieber. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen ( $\geq 2 \%$ ) der Behandlung mit ONIVYDE waren Diarrhoe, Erbrechen, febrile Neutropenie, Übelkeit, Fieber, Sepsis, Dehydratation, septischer Schock, Pneumonie, akutes Nierenversagen und Thrombozytopenie.

Die Raten der Nebenwirkungen, die zu einem permanenten Abbruch führten, lagen für den ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm bei 11 % und für den Monotherapiestudienarm bei 12 %.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zu einem permanenten Abbruch führten, waren für den ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm Infektion und Diarrhoe und für den Monotherapiestudienarm Erbrechen und Diarrhoe.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit ONIVYDE auftreten können, sind im Folgenden zusammengefasst und nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt (Tabelle 3). Innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen werden in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )\*\*.

**Tabelle 3: Nebenwirkungen aus der klinischen Studie NAPOLI 1 im Zusammenhang mit der Behandlung mit ONIVYDE**

<b>MedDRA*- Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit der Nebenwirkung**</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Häufig</u> : Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie, febrile Neutropenie, Gastroenteritis, orale Candidose <u>Gelegentlich</u> : Biliärsepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Sehr häufig</u> : Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie <u>Häufig</u> : Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Gelegentlich</u> : <u>Überempfindlichkeit</u>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<u>Sehr häufig</u> : Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Dehydratation, Appetitmangel <u>Häufig</u> : Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	<u>Häufig</u> : Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Sehr häufig</u> : Schwindelgefühl <u>Häufig</u> : Cholinerges Syndrom, Geschmacksstörung
Herzerkrankungen	<u>Häufig</u> : Hypotonie
Gefäßerkrankungen	<u>Häufig</u> : Lungenembolie, Embolie, tiefe Beinvenenthrombose <u>Gelegentlich</u> : Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Häufig</u> : Dyspnoe, Dysphonie <u>Gelegentlich</u> : Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Sehr häufig</u> : Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Stomatitis <u>Häufig</u> : Kolitis, Hämorrhoiden <u>Gelegentlich</u> : Ösophagitis, Proktitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Häufig</u> : Hypoalbuminämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Sehr häufig</u> : Alopezie <u>Gelegentlich</u> : Makulo-papulöser Ausschlag, Nagelverfärbung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Häufig</u> : Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Sehr häufig</u> : Fieber, peripheres Ödem, Schleimhautentzündung, Ermüdung, Asthenie <u>Häufig</u> : Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion, Ödem
Untersuchungen	<u>Sehr häufig</u> : Gewichtsverminderung <u>Häufig</u> : Erhöhtes Bilirubin, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, International normalized ratio erhöht

\* MedDRA Version 14.1

\*\* Ein seltenes Auftreten kann aufgrund der kleinen Stichprobengröße der Studie NAPOLI-1 nicht geschätzt werden.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie NAPOLI-1 beobachtet:

### Myelosuppression

Myelosuppression (Neutropenie/Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie) trat im ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm häufiger als im 5-FU/LV-Kontrollarm auf.

### Neutropenie/Leukopenie

Neutropenie/Leukopenie gehörten zu den wichtigsten beobachteten hämatologischen Toxizitäten. Neutropenie Grad 3 oder höher trat häufiger bei den mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelten Patienten (27,4 %) als bei den mit 5-FU/LV behandelten Patienten (1,5 %) auf. Neutropenisches Fieber/Sepsis trat häufiger im Kombinationsarm ONIVYDE+5-FU/LV [bei 4 Patienten (3,4 %)] als im Kontrollarm 5-FU/LV [bei 1 Patient (0,7 %)] auf.

### Thrombozytopenie

Thrombozytopenie Grad 3 und höher trat bei 2,6 % der Patienten, die mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelt wurden, und bei 0 % der mit 5-FU/LV behandelten Patienten auf.

### Anämie

Anämie Grad 3 und höher trat bei 10,3 % der mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelten Patienten und bei 6,7 % der mit 5-FU/LV behandelten Patienten auf.

### Akutes Nierenversagen

Es wurden Nierenfunktionsbeeinträchtigungen und akutes Nierenversagen beobachtet, gewöhnlich bei Patienten, bei denen aufgrund schwerer Übelkeit/schweren Erbrechens und/oder schwerer Diarrhoe ein Volumenmangel entstand. Akutes Nierenversagen wurde bei 6 von 117 Patienten (5,1 %) im ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm, 10 von 147 Patienten (6,8 %) im ONIVYDE-Monotherapiearm und 6 von 134 Patienten (4,5 %) im 5-FU/LV-Studienarm beobachtet.

### Diarrhoe und damit in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen

Diarrhoe ist eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung, die zu Kolitis, Ileus, Gastroenteritis, Ermüdung, Dehydration, Gewichtsverlust, Nierentoxizitäten, Hyponatriämie und Hypokaliämie führt. Es wurden Nierenfunktionsbeeinträchtigungen und akutes Nierenversagen beobachtet, gewöhnlich bei Patienten, bei denen aufgrund schweren Erbrechens und/oder schwerer Diarrhoe ein Volumenmangel entstand. In der klinischen Studie traten frühe Diarrhoe Grad 3 oder 4 bei 15 von 117 Patienten (12,8 %), die ONIVYDE+5-FU/LV erhalten hatten, auf. Bei Patienten mit einer spät einsetzenden Diarrhoe betrug die Durchschnittszeit bis zum Einsetzen der späten Diarrhoe 8 Tage nach vorangegangener ONIVYDE-Dosis. Eine früh einsetzende Diarrhoe, in der Regel  $\leq$  24 Stunden nach Verabreichung der Dosis, kann auftreten und ist gewöhnlich vorübergehend. Früh einsetzende Diarrhoe kann von cholinergen Symptomen begleitet sein, wie Rhinitis, erhöhte Speichelbildung, Hitzegefühl, Diaphoresis, Bradykardie, Miosis und Hyperperistaltik, die abdominale Krämpfe auslösen kann. In der klinischen Studie traten Diarrhoe bei 35 Patienten (29,9 %) und cholinerge Ereignisse bei 4 Patienten (3,4 %), die ONIVYDE+5-FU/LV erhalten hatten, auf. Setzen Sie die ONIVYDE-Behandlung bei einer Diarrhoe von Grad 2-4 aus und beginnen Sie die Diarrhoe-Behandlung. Nachdem die Diarrhoe auf Grad 1 zurückgegangen ist, sollte die ONIVYDE-Behandlung mit reduzierter Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Infusionsreaktion

Akute Infusionsreaktionen wurden bei 8 von 117 Patienten (6,8 %) im ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm, 3 von 147 Patienten (2,0 %) im ONIVYDE-Monotherapiearm und 8 von 134 Patienten (6,0 %) im 5-FU/LV-Studienarm beobachtet.

## Andere besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine größeren klinischen Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren und Patienten im Alter von  $< 65$  Jahren berichtet, obwohl in der vormaligen Gruppe, die in der NAPOLI-1-Studie mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelt wurde, eine höhere Rate an Behandlungsabbrüchen (14,8 % vs. 7,9 %) festgestellt wurde und sich die Nebenwirkungen in einigen Fällen nicht zurückbildeten. Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher sowie schwere behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten häufiger bei Patienten im Alter von  $< 65$  Jahren (84,1 % und 50,8 %) als bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren (68,5 % und 44,4 %) auf. Im Gegenzug zeigten Patienten im Alter von  $> 75$  Jahren (n=12) bei Behandlung mit ONIVYDE+5-FU/LV in der Studie zu Adenokarzinomen des Pankreas häufiger schwere Nebenwirkungen, Dosisverzögerungen, Dosisreduktionen und Behandlungsabbrüche als Patienten im Alter von  $\leq 75$  Jahren (n=105).

### Asiatische Patienten

Im Vergleich zu Weißen wurde bei asiatischen Patienten eine niedrigere Inzidenz von Diarrhoe [14 (19,2 %) von 73 Weißen litten an Diarrhoe Grad 3+ und 1 von 33 (3,3 %) Asiaten litten an Diarrhoe Grad 3+], jedoch eine höhere Inzidenz und ein höherer Schweregrad von Neutropenie beobachtet. Bei Patienten, die ONIVYDE+5-FU/LV erhalten hatten, war die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 und höher unter den asiatischen Patienten [18 von 33 (55 %)] höher als unter den weißen Patienten [13 von 73 (18 %)]. Über neutropenisches Fieber/neutropenische Sepsis wurde bei 6 % der asiatischen Patienten im Vergleich zu 1 % der weißen Patienten berichtet. Dies stimmt mit der populationspharmakokinetischen Analyse überein, die bei Asiaten eine niedrigere Exposition gegenüber Irinotecan und eine höhere Exposition gegenüber seinem aktiven Metaboliten SN-38 als bei Weißen zeigte.

### Patienten mit Beeinträchtigung der Leber

In klinischen Studien mit nicht-liposomalem Irinotecan, das nach einem wöchentlichen Dosierungsschema verabreicht wurde, hatten Patienten mit mäßig erhöhtem Serumbilirubingehalt (1,0 bis 2,0 mg/dl) zur Baseline eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie Grad 3 oder 4 im ersten Zyklus als Patienten mit einem Bilirubinspiegel unter 1,0 mg/dl.

### Patienten mit vorheriger Whipple-Operation

In der klinischen Studie zur Bewertung von ONIVYDE+5-FU/LV gab es bei Patienten mit vorheriger Whipple-Operation ein höheres Risiko für schwere Infektionen nach Behandlung mit ONIVYDE+5-FU/LV [9 von 29 (30 %)] als bei Patienten ohne vorherige Whipple-Operation [11 von 88 (12,5 %)].

### Patienten mit UGT1A1-Allel

Personen, die für das UGT1A1\*28-Allel homozygot sind (Genotyp 7/7), unterliegen einem erhöhten Risiko für Neutropenie durch nicht-liposomales Irinotecan. In der klinischen Studie, die ONIVYDE+5-FU/LV bewertete, war die Häufigkeit von Neutropenie Grad 3 und höher bei diesen Patienten [2 von 7 (28,6 %)] ähnlich der Häufigkeit bei Patienten, die für das UGT1A1\*28-Allel nicht homozygot waren und eine Anfangsdosis von ONIVYDE von  $80 \text{ mg/m}^2$  erhalten hatten [30 von 110 (27,3 %)] (siehe Abschnitt 5.1).

### Untergewichtige Patienten (Körpermassenindex $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ )

In der klinischen Studie, die ONIVYDE+5-FU/LV bewertete, trat bei 5 von 8 untergewichtigen Patienten eine Nebenwirkung des Grades 3 oder 4 auf, in den meisten Fällen Myelosuppression, wobei 7 von 8 Patienten eine Dosisänderung, wie etwa eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder eine Dosisunterbrechung, benötigten (siehe Abschnitt 4.4).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien wurde ONIVYDE in Dosen von bis zu 240 mg/m<sup>2</sup> an Patienten mit verschiedenen Arten von Krebs verabreicht. Die Nebenwirkungen bei diesen Patienten waren ähnlich der Nebenwirkungen, die im Rahmen der empfohlenen Dosierung und des empfohlenen Behandlungsschemas berichtet wurden.

Es wurde über Überdosierungen mit nicht-liposomalem Irinotecan berichtet, bei denen die Dosierung ungefähr zweimal so hoch wie die empfohlene therapeutische Dosis von Irinotecan war. Dies kann tödlich sein. Zu den wichtigsten berichteten Nebenwirkungen gehören schwere Neutropenie und schwere Diarrhoe.

Ein Antidot bei Überdosierung mit ONIVYDE ist nicht bekannt. Es sollten maximal mögliche unterstützende Therapiemaßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydratation aufgrund von Diarrhoe zu verhindern und um infektiöse Komplikationen zu behandeln.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX19

#### Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von ONIVYDE ist Irinotecan (Topoisomerase-I-Inhibitor), das in einem Liposom oder Vehikel mit Lipiddoppelschicht verkapselt ist.

Irinotecan ist ein Camptothecin-Derivat. Camptothecine sind spezifische Inhibitoren des Enzyms DNA-Topoisomerase-I. Irinotecan und sein aktiver Metabolit SN-38 binden reversibel an den Topoisomerase-I-DNA-Komplex und induzieren Einzelstrang-DNA-Brüche, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Cytotoxizität verantwortlich sind. Irinotecan wird durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert. SN-38 hemmt ca. tausendmal stärker als Irinotecan eine aus menschlichen und Nagetier-Tumorzelllinien gereinigte Topoisomerase I.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

ONIVYDE erhöhte in Tiermodellen die Plasmaspiegel von Irinotecan und verlängerte damit die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten SN-38 am Ort des Tumors.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ONIVYDE wurde in einer multinationalen, randomisierten, offenen, kontrollierten klinischen Prüfung (NAPOLI-1) untersucht, in der zwei Behandlungsschemata für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas getestet wurden. Die Patienten hatten eine dokumentierte Progression der Erkrankung nach Behandlung mit Gemcitabin oder Gemcitabin-Kombinationstherapien. Die Studie beurteilte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer ONIVYDE-Monotherapie bzw. von ONIVYDE+5-FU/LV im Vergleich zu einem aktiven Kontrollarm mit 5-FU/LV.

Patienten, die in den ONIVYDE+5-FU/LV-Arm randomisiert wurden, erhielten alle zwei Wochen ONIVYDE 80 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 90 Minuten, gefolgt von LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 30 Minuten, gefolgt von 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 46 Stunden. Patienten mit homozygotem UGT1A1\*28-Genotyp erhielten eine geringere Anfangsdosis ONIVYDE (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die in den 5-FU/LV-Arm randomisiert wurden, erhielten an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines sechswöchigen Zyklus Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 30 Minuten, gefolgt von 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 24 Stunden. Patienten, die in die ONIVYDE-Monotherapie randomisiert wurden, erhielten alle 3 Wochen 120 mg/m<sup>2</sup> als intravenöse Infusion über 90 Minuten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas in der klinischen Studie NAPOLI-1 waren ein Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status, KPS) von  $\geq 70$ , ein normaler Bilirubinspiegel, ein Transaminaseanstieg um das  $\leq 2,5$ -Fache des oberen Limits des Normalwertes oder das  $\leq 5$ -Fache des oberen Limits des Normalwertes bei Patienten mit Lebermetastasen und ein Albuminwert von  $\geq 3,0$  g/dl.

Insgesamt wurden 417 Patienten in die Studienarme ONIVYDE+5-FU/LV (N=117), ONIVYDE-Monotherapie (N=151) und 5-FU/LV (N=149) randomisiert. Patientendemographie und Krankheitsmerkmale bei Studieneintritt waren zwischen allen Studienarmen ausgewogen.

In der Intent-to-treat-Population (randomisiert) betrug das mediane Alter 63 Jahre (Altersbereich 31-87 Jahre), 57 % waren Männer, 61 % waren Weiße und 33 % Asiaten. Zur Baseline betrug der durchschnittliche Albuminwert 3,6 g/dl und der Karnofsky-Index 90-100 bei 55 % der Patienten. Die Patienten zeigten folgende Krankheitsmerkmale: 68 % wiesen Lebermetastasen und 31 % Lungenmetastasen auf, 12 % hatten zuvor keine Therapielinien bei Metastasen, 56 % hatten zuvor 1 Therapielinie bei Metastasen, 32 % hatten zuvor mindestens 2 Therapielinien bei Metastasen.

Die Patienten wurden bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu unzumutbarer Toxizität behandelt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). Zusätzliche Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) und objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Das Gesamtüberleben ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 4 Wirksamkeitsergebnisse aus der klinischen Studie NAPOLI-1**

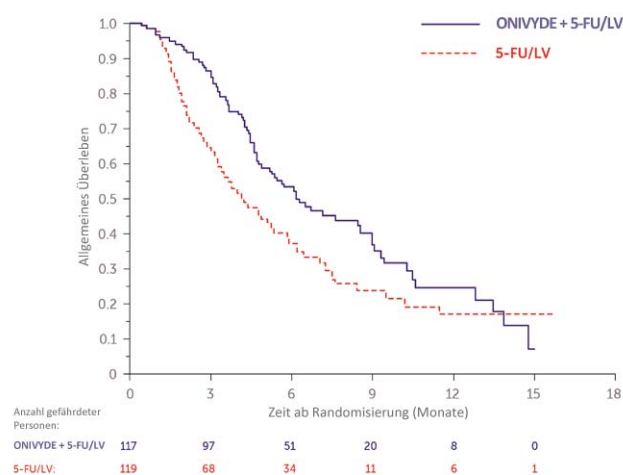
	<b>ONIVYDE+5-FU/LV (N = 117)</b>	<b>5-FU/LV (N = 119)</b>
<b>Gesamtüberleben<sup>1</sup></b>		
<b>Anzahl Todesfälle, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Medianes OS (Monate)	6,1	4,2
(95 % KI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Hazard Ratio (95 % KI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
p-Wert <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>1,2</sup></b>		
Tod oder Progression, n (%)	83 (71)	92 (77)
Medianes PFS (Monate)	3,1	1,5

	<b>ONIVYDE+5-FU/LV (N = 117)</b>	<b>5-FU/LV (N = 119)</b>
(95 % KI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Hazard Ratio (95 % KI) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
p-Wert <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Objektive Ansprechrate<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % KI der Rate <sup>5</sup>	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Differenz in der Rate (95 % KI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5; 22,3)	
p-Wert <sup>6</sup>	< 0,0001	

- 1 Median ist das mediane Gesamtüberleben gemäß Kaplan-Meier-Kurve
- 2 Gemäß RECIST-Richtlinien, Version 1.1.
- 3 Cox-Modell-Analyse
- 4 Unstratifizierter Log-rank-Test
- 5 Basierend auf Normalannäherung
- 6 Exakter Test nach Fisher

Abkürzungen: 5-FU/LV=5-Fluorouracil/Leucovorin; KI=Konfidenzintervall

### Abbildung 1 Gesamtüberleben



Bei der begrenzten Anzahl an Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber nicht-liposomalem Irinotecan wurde der Nutzen von ONIVYDE nicht nachgewiesen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ONIVYDE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von



Adenokarzinomen des Pankreas gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Liposom-Einkapselung von Irinotecan verlängert die Zirkulation und begrenzt die Verteilung im Verhältnis zu jenen von nicht-liposomalem Irinotecan.

Die Plasma-Pharmakokinetik von Irinotecan gesamt und SN-38 gesamt wurde bei Krebspatienten bewertet, die ONIVYDE als Monotherapie oder im Zuge einer Kombinationschemotherapie in Dosen zwischen 60 und 180 mg/m<sup>2</sup> erhalten hatten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irinotecan gesamt und der SN-38-Analyte nach einer Anwendung von 80 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Zusammenfassung des Mittels (±Standardabweichung) Irinotecan gesamt und SN-38 gesamt**

Analyt	Pharmakokinetische Parameter	Einheit	ONIVYDE geometrisches Mittel (95%-KI) <sup>a</sup> 80 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Nicht-liposomales Irinotecan Mittel (SA) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>c</sup>
Irinotecan gesamt	AUC	h ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2</sub> effektiv	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Insgesamt SN-38	AUC	h ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t <sub>1/2</sub> effektiv	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SA= Standardabweichung

AUC= Area under the curve (Fläche unter der Kurve; bis unendlich extrapoliert für ONIVYDE und AUC<sub>24h</sub> für nicht-liposomales Irinotecan)

C<sub>max</sub>= maximale Plasmakonzentration

t<sub>1/2</sub> effektiv= effektive Halbwertszeiten

<sup>a</sup>Werte anhand der populationspharmakokinetischen Analyse geschätzt

<sup>b</sup>N=353 bezieht sich auf alle Studienteilnehmer, die in der populationspharmakokinetischen Analyse berücksichtigt wurden

<sup>c</sup>Werte aus der veröffentlichten Literatur [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15. Juni 2006;12:3782-91]

### Verteilung

Direkte Messungen von liposomalem Irinotecan zeigen, dass Irinotecan während der Zirkulation zu 95 % im Liposom verkapselt bleibt. Nicht-liposomales Irinotecan zeigte ein größeres Verteilungsvolumen (138 l/m<sup>2</sup>). Das Verteilungsvolumen von ONIVYDE 80 mg/m<sup>2</sup> betrug 2,6 l/m<sup>2</sup>. Dies deutet darauf hin, dass ONIVYDE größtenteils auf vaskuläre Flüssigkeit begrenzt ist.

ONIVYDE bindet sich nur unwesentlich an Plasmaproteine (< 0,44 % von Irinotecan gesamt in ONIVYDE). Nicht-liposomales Irinotecan bindet sich mäßig an Plasmaproteine (30 % bis 68 %) und SN-38 bindet sich stark an menschliche Plasmaproteine (ungefähr 95 %).

### Biotransformation

Irinotecan, das aus der Liposom-Verkapselung freigesetzt wird, folgt einer ähnlichen Verstoffwechslung wie bei nicht-liposomalem Irinotecan berichtet. Irinotecan wird durch Carboxyesterasen-Enzyme in den aktiven Metaboliten SN-38 überführt. *In-vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass Irinotecan, SN-38 und der Metabolit Aminopentancarbonsäure (APC) die Cytochrom-P450-Isoenzyme nicht hemmen. SN-38 wird anschließend in erster Linie von dem Enzym UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) zu einem glukuroniden Metaboliten konjugiert. Die UGT1A1-Aktivität ist bei Personen mit genetischen Polymorphismen, die die Enzymaktivität reduzieren, wie zum Beispiel der UGT1A1\*28-Polymorphismus, reduziert. In der populationspharmakokinetischen Analyse zu Patienten unter ONIVYDE zeigten – beruhend auf den Ergebnissen einer Untergruppe mit genotypischem Test im Hinblick auf UGT1A1\*28, bei denen die Analyse auf die niedrigere Dosis, die den Patienten mit homozygotem UGT1A1\*28-Genotyp verabreicht wurde, angepasst wurde, – die für dieses Allel homozygoten Patienten (N=14) und nicht-homozygoten Patienten (N=244) durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen von SN-38 gesamt von 1,06 bzw. 0,95 ng/ml.

### Elimination

Die Disposition von ONIVYDE und nicht-liposomalem Irinotecan ist beim Menschen noch nicht vollständig untersucht. Nicht-liposomales Irinotecan wird zu 11 % bis 20 % über den Urin ausgeschieden; SN-38 zu < 1 % und SN-38-Glukuronid zu 3 %. Bei einer Anwendung von Irinotecan an zwei Patienten betrug nach einem Zeitraum von 48 Stunden die kumulative Ausscheidung von Irinotecan und seinen Metaboliten (SN-38 und SN-38-Glukuronid) über die Galle und den Urin ungefähr 25 % (100 mg/m<sup>2</sup>) bis 50 % (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung nach Anpassung gemäß der KOF keine Auswirkungen auf die Exposition gegenüber SN-38. Die Analyse schloss 68 Patienten mit mittelschwerer (CLcr 30-59 ml/min) und 147 Patienten mit leichter (CLcr 60-89 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung sowie 135 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr > 90 ml/min) ein. Es lagen keine hinreichenden Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CLcr < 30 ml/min) vor, um die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik beurteilen zu können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Beeinträchtigung der Leber

Es wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Studie hatten Patienten mit Gesamtbilirubinspiegeln zur Baseline von 1-2 mg/dl (n=19) durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen für SN-38 gesamt, die um 37 % (0,98 [95 % KI: 0,94-1,02] bzw. 1,29 [95 % KI: 1,11-1,5] ng/ml) erhöht waren, verglichen mit Patienten mit Gesamtbilirubinspiegeln zur Baseline von < 1 mg/dl (n=329); allerdings wirkten sich erhöhte ALT/AST-Spiegel nicht auf die Spiegel des Gesamt-SN-38 aus. Zu Patienten mit einem Gesamtbilirubin von mehr als dem 2-Fachen des oberen Limits des Normalwertes stehen keine Daten zur Verfügung.

## Andere besondere Patientengruppen

### *Alter und Geschlecht*

Die populationspharmakokinetische Analyse von Patienten im Alter von 28 bis 87 Jahren, von denen 11 %  $\geq 75$  Jahre alt waren, weist darauf hin, dass das Alter keine klinisch bedeutenden Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Irinotecan und SN-38 hat.

Die populationspharmakokinetische Analyse von 196 Männern und 157 Frauen weist darauf hin, dass das Geschlecht nach Anpassung gemäß der Körperoberfläche (KOF) keine klinisch bedeutenden Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Irinotecan und SN-38 hat.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die populationspharmakokinetische Analyse weist darauf hin, dass Asiaten eine um 56 % niedrigere durchschnittliche Steady-State-Konzentration von Irinotecan gesamt (3,93 [95 % KI: 3,68-4,2] bzw. 1,74 [95 % KI: 1,58-1,93] mg/l) und eine um 8 % höhere durchschnittliche Steady-State-Konzentration von SN-38 (0,97 [95 % KI: 0,92-1,03] bzw. 1,05 [95 % KI: 0,98-1,11] ng/ml) als weiße Patienten aufweisen.

## Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Analyse gepoolter Daten von 353 Patienten zeigte, dass bei einer höheren SN-38-Plasma- $C_{\max}$  die Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie höher war. Bei einer höheren Plasma- $C_{\max}$  von Irinotecan gesamt war die Wahrscheinlichkeit einer Diarrhoe höher.

In der Studie, die die Wirksamkeit von ONIVYDE untersuchte, waren höhere Plasmakonzentrationen von Irinotecan gesamt und SN-38 bei Patienten im ONIVYDE+5-FU/LV-Behandlungsarm mit längerem OS und PFS sowie einer höheren ORR (objektive Ansprechrates) assoziiert.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Einfach- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Hunden waren die Zielorgane der Toxizität der Gastrointestinaltrakt und das hämatologische System. Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel. Der NOAEL-Wert bei Ratten und Hunden nach intravenöser Infusion von ONIVYDE über 90 Minuten einmal alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 18 Wochen betrug mindestens  $180 \text{ mg/m}^2$ .

In pharmakologischen Sicherheitsstudien bei Hunden hatte ONIVYDE in Dosen von bis zu  $21 \text{ mg/kg}$  ( $420 \text{ mg/m}^2$ ) keine Auswirkungen auf die kardiovaskulären, hämodynamischen, elektrokardiographischen oder respiratorischen Parameter. In den Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien an Ratten gab es keine Befunde, die auf eine Toxizität im Zusammenhang mit dem ZNS hinweisen.

## Genotoxische Wirkung und karzinogenes Potenzial

Mit ONIVYDE wurden keine Studien zur Genotoxizität durchgeführt. Nicht-liposomales Irinotecan und SN-38 erwiesen sich im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest bei CHO-Zellen sowie im *In-vivo*-Mikronukleustest bei Mäusen als genotoxisch. Bei anderen klinischen Studien mit Irinotecan hat sich jedoch im Ames-Test kein mutagenes Potential gezeigt.

Mit ONIVYDE wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. Bei Ratten, die über einen Zeitraum von 13 Wochen einmal pro Woche eine maximale Dosis von nicht-liposomalem Irinotecan von  $150 \text{ mg/m}^2$  erhielten, wurden 91 Wochen nach Ende der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumore berichtet. Unter diesen Bedingungen bestand eine signifikante lineare Tendenz bei der Dosis für die kombinierte Inzidenz von Polypen des Uterushornes des Endometriumstroma und Sarkomen des Endometriumstroma. Aufgrund des Wirkmechanismus gilt Irinotecan als potenziell karzinogen.

## Reproduktionstoxizität

Mit ONIVYDE wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Nicht-liposomales Irinotecan erwies sich bei Ratten und Kaninchen in Dosierungen unterhalb der therapeutischen Dosis für Menschen als teratogen. Jungtiere von behandelten Ratten und mit externen Anomalitäten zeigten eine verminderte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei trächtigen Ratten verringerte sich das Gewicht der Plazenta und die Nachkommen zeigten eine verminderte fetale Lebensfähigkeit sowie vermehrte Verhaltensauffälligkeiten.

Nicht-liposomales Irinotecan führte nach täglichen Mehrfachdosen von 20 mg/kg bzw. 0,4 mg/kg zu Atrophien der Fortpflanzungsorgane von Männchen sowohl bei Ratten als auch bei Hunden. Diese Wirkungen waren nach Beenden der Behandlung reversibel.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Vesikelbildende Lipide

Colfoscerilstearat (DSPC)

Cholesterol

$\alpha$ -{2-[1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phosphoxy]ethylcarbamoyl}- $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-2000 (MPEG-2000-DSPE)

#### Sonstige Bestandteile

Sucrosofat

2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure (HEPES Puffer)

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

ONIVYDE darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

30 Monate.

#### Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 15 - 25 °C für bis zu 6 Stunden oder im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) für bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar verwendet werden. Wenn es nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Lagerungsdauer und -bedingungen nach dem Öffnen in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit grauem Chlorbutyl-Stopfen und Aluminium-Versiegelung mit Flip-off-Schnappdeckel; sie enthält 10 ml Konzentrat.  
Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

ONIVYDE ist ein cytotoxisches Arzneimittel und sollte mit Vorsicht gehandhabt werden. Das Tragen von Handschuhen, Schutzbrille und Schutzkleidung wird bei der Handhabung oder Anwendung von ONIVYDE empfohlen. Wenn die Lösung mit der Haut in Berührung kommt, die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Wenn die Lösung mit Schleimhäuten in Berührung kommt, diese sofort gründlich mit Wasser spülen. Schwangere Mitarbeiter sollten ONIVYDE aufgrund der cytotoxischen Eigenschaften des Arzneimittels nicht handhaben.

### Vorbereitung der Lösung und Verabreichung

ONIVYDE wird als sterile liposomale Dispersion mit einer Konzentration von 5 mg/ml geliefert und muss vor Anwendung verdünnt werden. Mit einer 5%igen Glucoselösung oder isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke soweit verdünnen, dass die entsprechende Dosis ONIVYDE in einem endgültigen Volumen von 500 ml gelöst ist. Die verdünnte Lösung vorsichtig durch Umdrehen mischen. Die verdünnte Lösung ist klar bis leicht weiß bis leicht opaleszent und frei von sichtbaren Partikeln.

ONIVYDE sollte vor LV verabreicht werden, gefolgt von 5-FU. ONIVYDE darf nicht als Bolusinjektion oder unverdünnte Lösung verabreicht werden.

Die Vorbereitung der Infusion muss unter sterilen Bedingungen erfolgen. ONIVYDE ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Es sollte darauf geachtet werden, dass ein Extravasat vermieden wird, und die Infusionsstelle sollte auf Anzeichen einer Entzündung überwacht werden. Sollte es zu einem Extravasat kommen, wird empfohlen, die Stelle mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke und/oder sterilem Wasser zu spülen und mit Eis zu kühlen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1130/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Baxter AG

Industriestrasse 67, 1221 Wien, Österreich

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

onivyde 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pegyliertes liposomales Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O

### 2. WIRKSTOFF

Eine 10 ml Konzentrat-Durchstechflasche enthält das Äquivalent von 50 mg Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O (als Irinotecan Sucrosolat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 43 mg Irinotecan.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

DSPC

Cholesterol

MPEG-2000-DSPE

Sucrosolat

HEPES Puffer

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

50 mg/10 ml

1 Durchstechflasche

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur zum Einmalgebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

onivyde (liposomales Irinotecan) entspricht nicht den nicht-liposomalen Formulierungen. Nicht gegeneinander austauschbar.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Cytotoxisch: vorsichtig handhaben und speziell entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/16/1130/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

## **17. EINDEUTIGE KENNUNG – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

## **18. EINDEUTIGE KENNUNG – VOM MENSCHEN LESBARE DATEN**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

onivyde 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Pegyliertes liposomales Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O  
i.v. Anwendung nach Verdünnung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

50 mg/10 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **ONIVYDE 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** Pegyliertes liposomales Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist ONIVYDE und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ONIVYDE beachten?
3. Anwendung von ONIVYDE
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ONIVYDE aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist ONIVYDE und wofür wird es angewendet?**

##### **Was ist ONIVYDE und wie wirkt es?**

ONIVYDE ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Irinotecan enthält. Der Wirkstoff ist in kleinen Lipidpartikeln (Fettpartikeln), die als Liposome bezeichnet werden, eingeschlossen.

Irinotecan gehört zur Gruppe der Arzneimittel gegen Krebs, die als „Topoisomerase-Inhibitoren“ bezeichnet werden. Es blockiert ein Enzym, die sogenannte Topoisomerase I, das an der Teilung von Zell-DNA beteiligt ist. Dies verhindert, dass sich Krebszellen vermehren. Sie sterben letztendlich ab.

Man geht davon aus, dass sich die Liposome innerhalb des Tumors anhäufen und das Arzneimittel langsam über längere Zeit freisetzen, was eine länger anhaltende Wirkung ermöglicht.

##### **Wofür wird ONIVYDE angewendet?**

ONIVYDE wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Pankreaskrebs (Krebs der Bauchspeicheldrüse, der in andere Teile des Körpers gestreut hat) angewendet, deren vorherige Krebsbehandlung ein Arzneimittel mit der Bezeichnung Gemcitabin beinhaltete. ONIVYDE wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs, sogenanntem 5-Fluorouracil und Leucovorin, angewendet.

Wenn Sie weitere Fragen dazu haben, wie ONIVYDE wirkt oder warum es Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ONIVYDE beachten?**

Beachten Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes. Sie können sich von den in dieser Packungsbeilage enthaltenen allgemeinen Informationen unterscheiden.



## **ONIVYDE darf nicht angewendet werden,**

- wenn bei Ihnen in der Vergangenheit eine schwere allergische Reaktion gegen Irinotecan oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels aufgetreten ist.
- wenn Sie stillen.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie ONIVYDE erhalten,

- wenn Sie bereits einmal unter Leberproblemen oder Ikterus (Gelbsucht) gelitten haben.
- wenn Sie bereits einmal unter einer Lungenkrankheit gelitten haben oder zuvor Arzneimittel zur Verbesserung Ihres Blutbildes (Stimulierung der Blutbildung) oder eine Strahlentherapie erhalten haben
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt „Anwendung von ONIVYDE zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Impfung planen, da viele Impfstoffe während einer Chemotherapie nicht gegeben werden dürfen.
- wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, da dieses Arzneimittel Natrium enthält.

Bitte sprechen Sie während der Behandlung mit ONIVYDE unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal,

- wenn Sie plötzlich unter Kurzatmigkeit, Hitzegefühl, Kopfschmerz, Hautausschlag oder Quaddeln (juckender Ausschlag mit geschwollenen roten Beulen auf der Haut, die plötzlich auftreten), Jucken, Schwellungen um die Augen, Engegefühl in der Brust oder im Rachen während oder kurz nach der Infusion leiden.
- wenn Sie Fieber, Schüttelfrost oder andere Symptome einer Infektion entwickeln.
- wenn Sie unter Diarrhoe (Durchfall) mit häufigem flüssigem Stuhlgang leiden und dies innerhalb von 12 bis 24 Stunden nach der Behandlung nicht unter Kontrolle ist (siehe unten).
- wenn Sie unter Atemlosigkeit oder Husten leiden.

### Was im Falle von Diarrhoe (Durchfall) zu tun ist

Sobald der erste flüssige Stuhl auftritt, beginnen Sie damit, große Mengen an rehydrierenden Flüssigkeiten (z. B. Wasser, Sodawasser, kohlenensäurehaltige Getränke, Suppe) zu trinken, um einen zu großen Verlust an Wasser und Salzen in Ihrem Körper zu verhindern. Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, damit er Ihnen eine geeignete Behandlung verordnet. Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel verordnen, das Loperamid enthält, um die Behandlung zu Hause zu beginnen. Es darf jedoch nicht länger als 48 aufeinander folgende Stunden angewendet werden. Wenn der lockere Stuhlgang andauert, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### Blutuntersuchungen und medizinische Untersuchungen

Bevor Sie mit der Behandlung mit ONIVYDE beginnen, wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen (oder andere medizinische Untersuchungen) durchführen, um die für Sie am besten geeignete Dosis zu bestimmen. Sie werden sich während der Behandlung weiteren (Blut- oder anderen) Untersuchungen unterziehen müssen, damit Ihr Arzt Ihre Blutzellen überwachen und beurteilen kann, wie gut Sie auf die Behandlung ansprechen. Ihr Arzt muss eventuell die Dosis anpassen oder die Behandlung beenden.

## **Kinder und Jugendliche**

ONIVYDE wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren empfohlen.

## **Anwendung von ONIVYDE zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Irinotecan in irgendeiner Form bereits zuvor erhalten haben.

ONIVYDE darf nicht anstelle eines anderen Arzneimittels, das Irinotecan enthält, angewendet werden, da es sich anders verhält, wenn es in Liposomen enthalten ist, als wenn es in freier Form gegeben wird.

Es ist zudem besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie außerdem eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie die Verfügbarkeit von Irinotecan in Ihrem Körper senken:

- Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin (Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen und Stürzen)
- Rifampicin und Rifabutin (Arzneimittel zur Behandlung von Tuberkulose)
- Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und niedriger Stimmungslage)
- da ONIVYDE nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln gegeben werden sollte.

Es ist zudem besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie außerdem eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da sie die Verfügbarkeit von Irinotecan in Ihrem Körper erhöhen:

- Ketoconazol, Itraconazol oder Voriconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Clarithromycin (ein Antibiotikum zur Behandlung bakterieller Infektionen)
- Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Atazanavir (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Telaprevir (ein Arzneimittel zur Behandlung einer Lebererkrankung, die als Hepatitis C bezeichnet wird)
- Nefazodon (ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und niedriger Stimmungslage)
- Gemfibrozil (ein Arzneimittel zur Behandlung hoher Blutfettspiegel)

## **Anwendung von ONIVYDE zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie es, Grapefruit zu essen und Grapefruitsaft zu trinken, während Sie ONIVYDE erhalten, da dadurch die Verfügbarkeit des Wirkstoffes von ONIVYDE in Ihrem Körper erhöht werden kann.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie sollten ONIVYDE nicht erhalten, wenn Sie schwanger sind, da es dem Kind schaden kann. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Falls Ihnen ONIVYDE gegeben wird, sollten Sie bis einen Monat nach der letzten Dosis nicht stillen.

Während der Behandlung mit ONIVYDE und einen Monat danach sollten Sie eine zuverlässige, für Sie passende Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft in dieser Zeit zu verhindern. Männer sollten während und 4 Monate nach der Behandlung mit ONIVYDE Kondome benutzen.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen. Sie dürfen ONIVYDE nicht erhalten, wenn Sie stillen, da es Ihrem Kind schaden kann.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ONIVYDE kann die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (da Sie während der Anwendung von ONIVYDE unter Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und Erschöpfung leiden können). Sie sollten es vermeiden, Fahrzeuge zu führen, Maschinen zu bedienen oder andere Aufgaben auszuführen, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern, wenn Sie unter Schläfrigkeit, Schwindelgefühl und Erschöpfung leiden.

## **ONIVYDE enthält Natrium**

Ein Milliliter dieses Arzneimittels enthält 0,144 mmol (3,31 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

### **3. Anwendung von ONIVYDE**

ONIVYDE darf nur von Angehörigen der Gesundheitsberufe, die in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs geschult sind, gegeben werden. Beachten Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

Ihr Arzt entscheidet darüber, welche Dosis Sie erhalten werden.

ONIVYDE wird als Tropfinfusion in eine Vene über mindestens 90 Minuten als Einzeldosis gegeben. Nachdem Sie ONIVYDE erhalten haben, werden Ihnen zwei weitere Arzneimittel, Leucovorin und 5-Fluorouracil, gegeben.

Die Behandlung wird alle zwei Wochen wiederholt.

In bestimmten Fällen können niedrigere Dosen oder längere Intervalle zwischen den Dosen erforderlich sein.

Sie können eine Prämedikation gegen Übelkeit und Erbrechen erhalten. Wenn Sie bei vorherigen Behandlungen mit ONIVYDE unter Schwitzen, Bauchkrämpfen und Salivation (übermäßige Speichelbildung) im Zusammenhang mit früh einsetzendem häufigem, flüssigem Stuhlgang gelitten haben, können Sie zusätzliche Arzneimittel vor der Gabe von ONIVYDE erhalten, um dies in den folgenden Behandlungszyklen zu vermeiden oder zu reduzieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Es ist wichtig, dass Sie wissen, welche Nebenwirkungen auftreten können.

Ihr Arzt kann auch andere Arzneimittel verschreiben, um dabei zu helfen, diese Nebenwirkungen unter Kontrolle zu bringen.

**Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal umgehend, wenn Sie folgende schwere Nebenwirkungen bei sich feststellen:**

- wenn Sie plötzlich unter Kurzatmigkeit, Hitzegefühl, Übelkeit, Kopfschmerz, Hautausschlag oder Quaddeln (juckender Ausschlag mit geschwollenen roten Beulen auf der Haut, die plötzlich auftreten), Jucken, Schwellungen um die Augen, Engegefühl in der Brust oder im Rachen während oder kurz nach der Infusion leiden (da die Infusion eventuell beendet werden muss und Sie im Hinblick auf die Nebenwirkungen behandelt oder beobachtet werden müssen).
- wenn Sie Fieber, Schüttelfrost oder Zeichen einer Infektion entwickeln (da dies eine unverzügliche Behandlung erfordern kann).
- wenn Sie unter schwerer, andauernder Diarrhoe (flüssiger und häufiger Stuhlgang) leiden — siehe Abschnitt 2.

**Folgende Nebenwirkungen können auftreten:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Niedrige Spiegel der weißen Blutzellen (Neutropenie und Leukopenie), niedrige Spiegel der roten Blutzellen (Anämie)

- Niedrige Spiegel der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Diarrhoe (lockerer oder wässriger und häufiger Stuhlgang)
- Übelkeit und Erbrechen
- Schmerz in der Magen- oder Darmgegend
- Wundter Mund
- Gewichtsverlust
- Appetitmangel
- Verlust von Körperflüssigkeit (Dehydratation)
- Niedrige Spiegel an Salzen (Elektrolyte) im Körper (z. B. Kalium, Magnesium)
- Unüblicher Haarausfall
- Müdigkeit
- Schwindelgefühl
- Schwellung und Flüssigkeitsretention in den Weichteilen (periphere Ödeme)
- Schmerzen und Schwellungen der Schleimhäute im Verdauungstrakt (Schleimhautentzündung)
- Fieber
- Allgemeine Schwäche

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schüttelfrost
- Infektionen, zum Beispiel Pilzinfektionen im Mund (orale Candidose), Fieber mit niedrigen Spiegeln der weißen Blutzellen (febrile Neutropenie), Infektionen im Zusammenhang mit der Verabreichung des Arzneimittels in eine Vene
- Entzündung des Magens und des Darms (Gastroenteritis)
- Systemische Entzündung im Körper, verursacht durch eine Infektion (Sepsis)
- Potenziell lebensbedrohliche Komplikation einer auf den gesamten Körper ausgebreiteten Entzündung (septischer Schock)
- Infektion der Lungen (Pneumonie)
- Niedrige Spiegel eines Untertyps der weißen Blutzellen, der sogenannten Lymphozyten, die eine wichtige Funktion für das Immunsystem haben (Lymphopenie)
- Abnahme einiger Salze (Elektrolyte) im Körper (z. B. Phosphat, Natrium)
- Niedriger Blutzuckerwert (Hypoglykämie)
- Schlaflosigkeit
- Schlechter Geschmack im Mund
- Ein Syndrom, das als cholinerges Syndrom bezeichnet wird und sich durch Schwitzen, Salivation (übermäßige Speichelbildung) und Bauchkrämpfe kennzeichnet.
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Bildung eines Blutgerinnsels in einer tiefen Vene (tiefe Beinvenenthrombose) oder Blockade in der Hauptarterie der Lunge oder einer ihrer Bronchien (Lungenembolie) oder Blockade aufgrund eines Blutgerinnsels an anderer Stelle in der Blutbahn (Embolie)
- Beeinträchtigung der Stimme, heisere oder übermäßig belegte Stimme
- Kurzatmigkeit
- Entzündung im Darm
- Hämorrhoiden
- Erhöhte Spiegel von Leberenzymen (Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase) bei Laboruntersuchungen des Blutes
- Erhöhte Bilirubinspiegel (ein orange-gelbes Pigment, Abfallprodukt des normalen Abbaus roter Blutzellen) in anderen Labormessungen im Zusammenhang mit der Leberfunktion
- Anstiege bei anderen Labormessungen (International normalized ratio erhöht) im Zusammenhang mit der Funktion des Blutgerinnungssystems
- Abnormal niedrige Albumin-Spiegel (das Hauptprotein im Blut) im Blut
- Plötzlich auftretende Probleme mit der Nierenfunktion, die zu einer schnellen Verschlechterung oder dem Verlust der Nierenfunktion führen können
- Abnormale Reaktion auf die Infusion, die zu Symptomen wie Kurzatmigkeit, Hitzegefühl, Kopfschmerzen und Engegefühl in der Brust oder im Rachen führt
- Abnormale Flüssigkeitsretention im Körper, die zu Schwellungen in den betroffenen Geweben führt (Ödeme)

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Systemische Entzündung im Körper, verursacht durch eine Infektion der Gallenblase und -gänge (Biliärsepsis)
- Allergische Reaktion auf ONIVYDE (den Wirkstoff oder die sonstigen Bestandteile)
- Verminderte Verfügbarkeit von Sauerstoff in den Körpergeweben
- Entzündung des Ösophagus (Speiseröhre)
- Bildung oder Vorhandensein eines Blutgerinnsels in einem Blutgefäß – Vene oder Arterie (Thrombose)
- Entzündung der Schleimhaut des Rektums (das Ende des Dickdarms)
- Ausschlag, der sich durch das Auftreten eines flachen, roten Bereiches mit Beulen auf der Haut kennzeichnet (makulo-papulöser Ausschlag)
- Farbveränderungen der Nägel

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist ONIVYDE aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Durchstechflasche nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sobald das Konzentrat zur Infusion mit 5%iger Glucoselösung oder isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verdünnt wurde, sollte die Lösung so schnell wie möglich verwendet werden. Sie kann jedoch bei Umgebungstemperatur (15 °C bis 25 °C) bis zu 6 Stunden aufbewahrt werden. Die verdünnte Infusionslösung kann vor der Anwendung maximal 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Sie muss vor Licht geschützt werden und darf nicht eingefroren werden.

Entsorgen Sie dieses Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

**Was ONIVYDE enthält**

- Der Wirkstoff ist: Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O. Eine 10 ml Konzentrat-Durchstechflasche enthält 50 mg Irinotecanhydrochlorid.3 H<sub>2</sub>O (als Sucrosofat-Salz Irinotecan-Sucroseoctasulfat in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 43 mg Irinotecan.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Colfoscerilstearat (DSPC), Cholesterol,  $\alpha$ -{2-[1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl}- $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-2000 (MPEG-2000-DSPE), Sucrosofat, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure (HEPES Puffer), Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. ONIVYDE enthält Natrium; wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, siehe Abschnitt 2.

### **Wie ONIVYDE aussieht und Inhalt der Packung**

ONIVYDE ist als weiße bis leicht gelbliche, undurchsichtige isotonische liposomale Dispersion in einer Durchstechflasche aus Glas erhältlich.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxalta Innovations GmbH  
 Industriestrasse 67  
 1221 Wien  
 Österreich  
 Tel.: +44(0)1256 894 959  
 E-Mail: [medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)

### **Hersteller**

Baxter AG  
 Industriestrasse 67  
 1221 Wien  
 Österreich

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

#### **Zubereitung und Anwendung von ONIVYDE**

- ONIVYDE wird als sterile liposomale Dispersion mit einer Konzentration von 5 mg/ml geliefert und muss vor Anwendung verdünnt werden. Mit einer 5%igen Glucoselösung oder isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke soweit verdünnen, dass die entsprechende Dosis ONIVYDE in einem endgültigen Volumen von 500 ml gelöst ist. Die verdünnte Lösung vorsichtig durch Umdrehen mischen.
- ONIVYDE sollte vor Leucovorin gegeben werden, gefolgt von 5-Fluorouracil. ONIVYDE darf nicht als Bolusinjektion oder unverdünnte Lösung gegeben werden.
- Die Vorbereitung der Infusion muss unter sterilen Bedingungen erfolgen. ONIVYDE ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel so schnell wie möglich nach der Verdünnung verwendet werden. Die verdünnte Infusionslösung kann bei Umgebungstemperatur (15 °C bis 25 °C) bis zu 6 Stunden lang oder im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) bis zu 24 Stunden lang aufbewahrt werden. Sie muss vor Licht geschützt werden und darf nicht eingefroren werden.
- Es sollte darauf geachtet werden, dass ein Extravasat vermieden wird, und die Infusionsstelle sollte auf Anzeichen einer Entzündung überwacht werden. Sollte es zu einem Extravasat kommen, wird empfohlen, die Stelle mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke und/oder sterilem Wasser zu spülen und mit Eis zu kühlen.

## **Handhabung und Entsorgung von ONIVYDE**

- ONIVYDE ist ein cytotoxisches Arzneimittel und sollte mit Vorsicht gehandhabt werden. Das Tragen von Handschuhen, Schutzbrille und Schutzkleidung wird bei der Handhabung oder Anwendung von ONIVYDE empfohlen. Wenn die Lösung mit der Haut in Berührung kommt, die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Wenn die Lösung mit Schleimhäuten in Berührung kommt, diese sofort gründlich mit Wasser spülen. Schwangere Mitarbeiter sollten ONIVYDE aufgrund der cytotoxischen Eigenschaften des Arzneimittels nicht handhaben.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.