

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

ONIVYDE 4,3 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 43 mg af írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem írínótekan súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).

Einn ml af þykkni inniheldur 4,3 mg írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem írínótekan súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af þykkni inniheldur 0,144 mmól (3,31 mg) af natríum. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Hvít eða gulleit ógagnsæ jafnþrýstin lípósóm ördreifna.

Þykknið hefur sýrustigið 7,2 og osmósuþéttina 295 mOsm/kg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Meðferð á kirtilfrumukrabbameini í brisi með meinvörpum, í samsettri meðferð með 5-flúórouracil (5-FU) og levkóvoríni (LV) hjá fullorðnum sjúklingum þar sem sjúkdómur hefur versnað eftir meðferð með gemcítabíni.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis heilbrigðisstarfsmenn með reynslu í krabbameinsmeðferð mega ávísa ONIVYDE (írínótekan á lípósómformi) og gefa það sjúklingum.

ONIVYDE (írínótekan á lípósómformi) er ekki jafngilt írínótekani sem ekki er á lípósómformi og ekki á að skipta öðru út fyrir hitt.

### Skammtar

Gefa á ONIVYDE, levkóvorín og 5-flúórouracil hvert á eftir öðru. Ráðlagður skammtur og skammtaáætlun fyrir ONIVYDE er 70 mg/m<sup>2</sup> í bláæð gefið á 90 mínútum, að því loknu er LV 400 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð á 30 mínútum og að lokum er 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð á 46 klukkustundum, gefið á 2 vikna fresti. Ekki má gefa ONIVYDE sem stakt lyf.

Íhuga á lægri upphafsskammt af ONIVYDE (írínótekan á lípósómformi) eða 50 mg/m<sup>2</sup> hjá sjúklingum sem vitað er að eru arfhreinir með UGT1A1\*28 genasamsætu (sjá kafla 4.8 og 5.1). Íhuga á að auka skammta ONIVYDE upp í 70 mg/m<sup>2</sup> ef það þolist í síðari meðferðarlotum.

### Lyfjaforgjöf

Mælt er með að sjúklingar fái lyfjaforgjöf með staðalskömmtum af dexametasóni (eða jafngildum barkstera) ásamt 5-HT<sub>3</sub> hemli (eða öðru ógleðistillandi lyfi) að minnsta kosti 30 mínútum áður en ONIVYDE innrennsli er gefið.

### Skammtaaðlögun

Allar skammtabreytingar á að byggja á verstu fyrri eiturverkunum. Ekki þarf að aðlaga skammt levkóvorins. Ekki er mælt með skammtabreytingum sé um eiturverkanir af stigi 1 og 2 að ræða. Skammtaaðlögun, eins og henni er lýst í töflu 1 og töflu 2, er ráðlögð gegn eiturverkunum af 3 eða 4 gráðu sem talin eru tengjast ONIVYDE.

Hjá sjúklingum sem hefja meðferð með 50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE og skammtur er ekki hækkaður í 70 mg/m<sup>2</sup>, er fyrsta ráðlagða skammtaminnkun sú að gefa 43 mg/m<sup>2</sup> og minnka síðan skammtinn í 35 mg/m<sup>2</sup>. Sjúklingar sem þurfa frekari skammtaminnkun skulu hætta meðferð.

Hjá sjúklingum sem vitað er að eru arfhreinir með UGT1A1\*28 genasamsætu og hafa ekki fengið eiturverkanir í fyrstu meðferðarlotu (skammtaminnkun í 50 mg/m<sup>2</sup>) má auka heildarskammt ONIVYDE upp í 70 mg/m<sup>2</sup> í næstu meðferðarlotum, byggt á þoli hvers sjúklings fyrir sig.

**Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir ONIVYDE+5-FU/LV vegna eiturverkana af 3-4 gráðu fyrir sjúklinga sem eru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1\*28**

<i>Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE útg. 4.0<sup>1</sup></i>	<b>ONIVYDE/5-FU aðlögun (fyrir sjúklinga sem eru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1*28)</b>	
<b>Eiturverkanir á blóð</b>		
<b><u>Daufkyrningafæð</u></b>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en heildarfjöldi daufkyrninga er $\geq 1.500$ frumur/mm <sup>3</sup>	
<b>3 gráða eða 4 gráða (&lt; 1.000 frumur/mm<sup>3</sup>) eða <u>daufkyrningafæð með hita</u></b>	<b>Fyrsta tilvik</b>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 50 mg/m <sup>2</sup> Minnkið skammt 5-FU um 25% (1.800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Annað tilvik</b>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 43 mg/m <sup>2</sup> Minnkið skammt 5-FU um 25% til viðbótar (1.350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Þriðja tilvik</b>	Hætta skal meðferð
<b><u>Blóðflagnafæð</u></b> <b><u>Hvítkornafæð</u></b>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en blóðflagnafjöldi er $\geq 100.000$ blóðflögur/mm <sup>3</sup> Breytingar á skammtastærðum vegna hvítkornafæðar og blóðflagnafæðar eru byggðar á flokkun NCI CTCAE á eiturverkunum og eru þær sömu og mælt er með hér að ofan vegna daufkyrningafæðar.	
<b>Eiturverkanir aðrar en blóðfræðilegar<sup>2</sup></b>		
<b><u>Niðurgangur</u></b>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en einkenni niðurgangs eru komin niður í $\leq$ gráðu 1 (dagleg hægðalosun 2-3 sinnum tíðari en fyrir meðferð).	
<b>2 gráða</b>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en einkenni niðurgangs eru komin niður í $\leq$ gráðu 1 (dagleg hægðalosun 2-3 sinnum tíðari en fyrir meðferð).	
<b>3 eða 4 gráða</b>	<b>Fyrsta tilvik</b>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 50 mg/m <sup>2</sup> Minnkið skammt 5-FU um 25% (1.800 mg/m <sup>2</sup> )

<i>Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE útg. 4.0<sup>1</sup></i>	<b>ONIVYDE/5-FU aðlögun (fyrir sjúklinga sem eru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1*28)</b>	
	<i>Annað tilvik</i>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 43 mg/m <sup>2</sup> Minnkið skammt 5-FU um 25% til viðbótar (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<i>Þriðja tilvik</i>	Hætta skal meðferð
<b><u>Ógleði/uppköst</u></b>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en ógleði/uppköst eru komin niður í ≤ gráðu 1 eða upphafsgildi	
<b>3 eða 4 gráða (þrátt fyrir ógleðistillandi meðferð)</b>	<i>Fyrsta tilvik</i>	Fínstilla skal uppsölulyfjameðferð Minnkið skammt af ONIVYDE í 50 mg/m <sup>2</sup>
	<i>Annað tilvik</i>	Fínstilla skal uppsölulyfjameðferð Minnkið skammt af ONIVYDE í 43 mg/m <sup>2</sup>
	<i>Þriðja tilvik</i>	Hætta skal meðferð
<b><u>Eiturverkanir á lifur, nýru, öndunarfæri eða aðrar<sup>2</sup> eiturverkanir</u> 3 eða 4 gráða</b>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en aukaverkanirnar eru komnar niður í ≤ gráðu 1	
	<i>Fyrsta tilvik</i>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 50 mg/m <sup>2</sup> Minnkið skammt 5-FU um 25% (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<i>Annað tilvik</i>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 43 mg/m <sup>2</sup> Minnkið skammt 5-FU um 25% til viðbótar (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<i>Þriðja tilvik</i>	Hætta skal meðferð
<b>Bráðaofnæmisviðbrögð</b>	<i>Fyrsta tilvik</i>	Hætta skal meðferð

<sup>1</sup> NCI CTCAE útg. 4.0 = útgáfa 4.0 af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0)

<sup>2</sup> Þróttleysi og lysterleysi er undanskilið þessu; þróttleysi og lysterleysi af 3 gráðu krefst ekki skammtaaðlögunar.

**Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir ONIVYDE+5-FU/LV vegna eiturverkana af 3-4 gráðu hjá sjúklingum sem eru arfhreinir fyrir UGT1A1\*28**

<i>Eitrunarstig (gildi) samkvæmt NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></i>	<b>ONIVYDE/5-FU aðlögun (fyrir sjúklinga sem eru arfhreinir fyrir UGT1A1*28 án fyrri aukningar<sup>3</sup> í 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Aukaverkanir<sup>2</sup> gráða 3 eða 4</b>	Ekki skal hefja nýja meðferðarlotu fyrr en aukaverkanirnar eru komnar niður í ≤ gráðu 1	
	<i>Fyrsta tilvik</i>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 43 mg/m <sup>2</sup> 5-FU skammtabreyting eins og í töflu 1
	<i>Annað tilvik</i>	Minnkið skammt af ONIVYDE í 35 mg/m <sup>2</sup> 5-FU skammtabreyting eins og í töflu 1
	<i>Þriðja tilvik</i>	Hætta skal meðferð

<sup>1</sup> NCI CTCAE útg. 4.0 = útgáfa 4.0 af aukaverkanaflokkun Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0)

<sup>2</sup> Þróttleysi og lysterleysi er undanskilið þessu; þróttleysi og lysterleysi af 3 gráðu krefst ekki skammtaaðlögunar.

<sup>3</sup> Ef auka á skammta ONIVYDE upp í 70 mg/m<sup>2</sup> ef það þolist í síðari meðferðarlostum, skal fylgja ráðlögðum skammtabreytingum í töflu 1.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert lifrarástærseml*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á ONIVYDE hjá sjúklingum með skerta lifrarástærseml. Forðast skal notkun ONIVYDE hjá sjúklingum með gallrauða > 2,0 mg/dl eða aspartatamínótransferasa (AST) og alanínamínótransferasa (ALT) > 2,5 sinnum hærri en eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN) eða > 5 sinnum hærri en eðlileg efri viðmiðunarmörk ef til staðar eru meinvörp í lifur (sjá kafla 4.4).

#### *Skert nýrnarástærseml*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á ONIVYDE hjá sjúklingum með skerta nýrnarástærseml. Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnarástærseml (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er mælt með notkun ONIVYDE hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnarástærseml (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

#### *Aldraðir*

Fjórutíu og eitt prósent (41%) sjúklinga í meðferð með ONIVYDE í klínískum rannsóknum voru ≥ 65 ára. Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ONIVYDE hjá börnum og unglíngum ≤ 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

ONIVYDE er til notkunar í bláæð. Þynna þarf þykknið fyrir gjöf og gefa í einum skammti með innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Sjá nánari upplýsingar í kafla 6.6.

#### *Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið*

ONIVYDE er frumuskemmandi lyf. Mælt er með notkun hanska, gleraugna og hlífðarfatnaðar þegar ONIVYDE er meðhöndlað eða gefið. Þungaðir starfsmenn mega ekki meðhöndla ONIVYDE.

## **4.3 Frábendingar**

Saga um alvarlegt ofnæmi fyrir írínótekani eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Almennt

ONIVYDE er írínótekan á lípósómformi og lyfjahvörf þess eru önnur en lyfjahvörf írínótekans sem er ekki á lípósómformi. Þéttni og styrkleiki hvers lyfjaskammts eru frábrugðin írínótekani sem er ekki á lípósómformi.

ONIVYDE er ekki jafngilt írínótekani sem ekki er á lípósómformi og ekki á að skipta öðru út fyrir hitt.

Hjá þeim takmarkaða fjölda sjúklinga sem hafa áður fengið írínótekan sem ekki er á lípósómformi hefur ekki verið sýnt fram á neinn ávinning af ONIVYDE.

## Mergbæling/daufkyrningafæð

Mælt er með reglulegri heildarblóðkornatalningu meðan á meðferð með ONIVYDE stendur. Sjúklingar ættu að hafa í huga hættu á daufkyrningafæð og þýðingu hitahækkunar. Miðgildi tímalengdar fram að lággildi þegar um er að ræða daufkyrningafæð af  $\geq$  gráðu 3 er 23 (bil 8-104) dagar eftir fyrsta meðferðarskammt ONIVYDE. Daufkyrningafæð með sótthita (líkamshiti  $> 38^\circ\text{C}$  og fjöldi daufkyrninga  $\leq 1.000$  frumur/ $\text{mm}^3$ ) á að meðhöndla sem bráðatilfelli á sjúkrahúsi með gjöf breiðvirkra sýklalyfja. Gera skal hlé á gjöf ONIVYDE ef daufkyrningafæð með sótthita kemur fram eða ef heildarfjöldi daufkyrninga fer niður fyrir  $1.500$  frumur/ $\text{mm}^3$ . Komið hefur fram blóðsýking ásamt daufkyrningafæð með sótthita og meðfylgjandi banvænu sýklasóttarlosti hjá sjúklingum með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem fengu meðferð með ONIVYDE.

Hjá sjúklingum sem fengið hafa alvarlegar blóðfræðilegar aukaverkanir er mælt með að minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2). Ekki á að meðhöndla sjúklinga með alvarlega beinmergsbælingu með ONIVYDE.

Saga um fyrri geislameðferð í kviðarholi eykur líkur á alvarlegri daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með sótthita í kjölfar meðferðar með ONIVYDE. Mælt er með nákvæmu eftirliti með blóðgildum og íhuga á mergvaxtarþætti hjá sjúklingum með sögu um geislameðferð í kviðarholi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með ONIVYDE samhliða geislameðferð.

Sjúklingar með skerta glúkúróníðtengingu gallrauða, svo sem sjúklingar með Gilberts-heilkenni, gætu verið í meiri hættu á að fá mergbælingu vegna meðferðar með ONIVYDE.

Í samburði við sjúklinga af hvíta kynstofninum eru ásiskir sjúklingar í aukinni hættu á að fá alvarlega daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með sótthita í kjölfar meðferðar með ONIVYDE+5-FU/LV (sjá kafla 4.8 og 5.2).

## Ónæmisbælandi áhrif og bóluefni

Sé sjúklingum sem eru ónæmisbældir vegna krabbameinslyfjameðferðar, þar með talið vegna meðferðar með ONIVYDE, gefin lifandi eða veikluð bóluefni getur það valdið alvarlegum eða banvænum sýkingum; því skyldi forðast bólusetningu með lifandi bóluefni. Gefa má dauð eða óvirkjuð bóluefni; hins vegar gæti svörun við slíkum bóluefnum verið minnkuð.

## Milliverkun við öfluga CYP3A4 hvata

ONIVYDE skal ekki gefa með öflugum CYP3A4 ensímhvötum svo sem krampastillandi lyfjum (fenýtóíni, fenóbarbitali eða karbamazepíni), rífampíni, rífabútíni og jóhannesarjurt nema engin önnur meðferðarúrræði komi til greina. Viðeigandi upphafsskammtar fyrir sjúklinga sem taka þessi krampastillandi lyf eða aðra öfluga hvata hafa ekki verið skilgreindir. Íhuga á að skipta þeim í meðferð án ensímhvata að minnsta kosti 2 vikum áður en meðferð með ONIVYDE er hafin (sjá kafla 4.5).

## Milliverkanir við öfluga CYP3A4 hemla eða öfluga UGT1A1 hemla

ONIVYDE á ekki að gefa með öflugum CYP3A4 ensímhemlum (t.d. greipaldinsafa, klarítrómýsini, indínáviri, ítrakónazóli, lópínáviri, nefazódóni, nelfínáviri, rítónáviri, sakvínáviri, telaprevíri, voríkónazóli). Hætta skal gjöf öflugra CYP3A4 hemla að minnsta kosti 1 viku áður en meðferð með ONIVYDE hefst.

ONIVYDE á ekki að gefa með öflugum UGT1A1 hemlum (t.d. atazanavíri, gemfibrozíli, indínáviri) nema engin önnur meðferðarúrræði komi til greina.

## Niðurgangur

Niðurgangur getur verið snemmkominn (einkenni byrja  $\leq 24$  klukkustundum eftir að gjöf ONIVYDE er hafin) eða síðkominn ( $> 24$  klukkustundir) (sjá kafla 4.8).

Íhuga skal einkenameðferð eða fyrirbyggjandi meðferð með atrópíni hjá þeim sjúklingum sem fá snemmkominn niðurgang nema fyrir því liggi aðrar frábendingar. Sjúklingar eiga að vera upplýstir um þá hættu sem fylgt getur síðkomnum niðurgangi sem getur verið alvarlegur og, í sjaldgæfum tilfellum,

lífshættulegur þar sem langvarandi lausar eða vatnskenndar hægðir geta orsakað vessapurrd, truflanir á saltbúskap, ristilbólgu, sármyndun í meltingarvegi (GI), sýkingu eða blóðsýkingu.

Strax og vart verður við þunnar hægðir á sjúklingurinn að byrja að drekka mikið magn af vökva með söltum. Sjúklingar eiga að hafa greiðan aðgang að lóperamíði (eða sambærilegu) til að geta brugðist við síðkomnum niðurgangi. Byrja skal að nota lóperamíð strax og vart verður við lausar eða linar hægðir eða strax og hægðir verða örari en venjulega. Lóperamíð skal gefa þar til sjúklingur hefur verið laus við niðurgang í að minnsta kosti 12 klukkustundir.

Íhuga á að gefa stuðningsmeðferð í formi sýklalyfja til inntöku (t.d. flúórókínólón í 7 daga) ef niðurgangur heldur áfram lengur en í 24 klst. Þrátt fyrir notkun lóperamíðs. Ekki á að nota lóperamíð lengur en 48 klukkustundir samfellt vegna hættu á þarmalömun. Ef niðurgangur heldur áfram í yfir 48 klukkustundir skal stöðva gjöf lóperamíðs, fylgjast með blóðsöltum og gefa salta vökva, og halda áfram að gefa stuðningsmeðferð í formi sýklalyfja þar til einkenni hafa hjaðnað.

Fresta á meðferð með ONIVYDE þangað til einkenni niðurgangs eru komin niður í  $\leq$  gráðu 1 (dagleg hægðalosun 2-3 sinnum tíðari en-fyrir meðferð). Ekki má gefa sjúklingum með garnastíflu, og langvinna bólgusjúkdóma í þörmum, ONIVYDE fyrr en þeir eru gengnir til baka.

Eftir niðurgang af gráðu 3 eða 4 á að minnka næsta skammt af ONIVYDE (sjá kafla 4.2).

### Kólinerg viðbrögð

Snemmkomnum niðurgangi getur fylgt kólinerg einkenni svo sem nefslímubólga, aukin munnvatnsframleiðsla, roði, aukin svitamyndun, hægur hjartsláttur, þröng sjáöldur og óhóflegar iðrahreyfingar. Ef vart verður við kólinerg einkenni á að gefa atrópín.

### Bráð innrennslisviðbrögð og skyldar aukaverkanir

Tilkynnt var um innrennslisviðbrögð sem aðallega fólu í sér útbrot, ofsakláða, bjúg í kringum augu eða kláða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ONIVYDE. Ný tilfelli (öll af gráðu 1 eða gráðu 2) komu yfirleitt fram snemma á meðferðartímabilinu með ONIVYDE, aðeins 2 af 10 sjúklingum tóku eftir einkennum eftir skammt númer fimm. Ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráð innrennslisviðbrögð, geta komið fram. Ef fram koma alvarleg ofnæmisviðbrögð á að hætta meðferð með ONIVYDE.

### Fyrri Whipple-aðgerð

Sjúklingar sem hafa farið í Whipple-aðgerð eru í meiri áhættu að fá alvarlegar sýkingar eftir meðferð með ONIVYDE í samsettri meðferð með 5-FU og levkóvoríni (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með einkennum um sýkingar hjá sjúklingum.

### Æðakvillar

Onivyde hefur tengst tilvikum segareks svo sem lungnasegareks, segamyndunar í bláæðum og segareks í slagæðum. Afla á ítarlegrar sjúkrasögu til að bera kennsl á sjúklinga með fleiri en einn áhættuþátt auk undirliggjandi æxlis. Upplýsa á sjúklinga um teikn og einkenni segareks og ráðleggja þeim að hafa strax samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef einhver slík teikn eða einkenni koma fram.

### Eiturverkun á lungu

Aukaverkanir sem minna á millivefslungnasjúkdóm (Interstitial Lung Disease, ILD) hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá írinótekan sem er ekki á lípósómformi. Engin tilfelli af aukaverkunum sem minna á millivefslungnasjúkdóm hafa verið tilkynnt í klínískum rannsóknum á ONIVYDE. Áhættuþættir eru meðal annars undirliggjandi lungnasjúkdómur, notkun lyfja sem hafa eiturverkanir á lungu, örvunarþættir fyrir frumþyrpingar eða fyrri saga um geislameðferð. Fylgjast á náíð með sjúklingum með áhættuþætti með tilliti til einkenna frá öndunarfarum fyrir og meðan á meðferð með ONIVYDE stendur. Hnúðótt netfrumnamynstur sást á röntgenmynd af lungum hjá litlu hlutfalli sjúklinga sem tóku þátt í klínískri rannsókn með írinótekani. Nýtilkomin eða versnandi mæði, hósti og sóththiti ætti að hvetja til þess að gera hlé á meðferð með ONIVYDE á meðan beðið er eftir greiningu á

einkennum. Hætta skal meðferð með ONIVYDE hjá sjúklingum með staðfesta greiningu á millivefslungnasjúkdómi.

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með gallrauðadreyra er heildarþéttni N-38 meiri (sjá kafla 5.2) og hjá þeim er því aukin hætta á daufkyrningafæð. Framkvæma á heildartalningu blóðkorna reglulega hjá sjúklingum með heildarbilirúbín á bilinu 1,0-2,0 mg/dl. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (bilirúbín > 2 sinnum hærra en eðlileg efri viðmiðunarmörk [ULN]; transamínasa > 5 sinnum hærra en eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN). Gæta skal varúðar þegar ONIVYDE er gefið í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem geta haft eiturvekanir á lifur, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi skerta lifrarstarfsemi.

### Skert nýrnastarfsemi

Notkun ONIVYDE hjá sjúklingum með marktækt skerta nýrnastarfsemi hefur ekki verið metin (sjá kafla 5.2).

### Sjúklingar sem eru of léttir (líkamsþyngdarstuðull < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

Í klínísku matsrannsókninni á ONIVYDE+5-FU/LV, fengu 5 af 8 vanþyngdarsjúklingum aukaverkanir af 3 eða 4 gráðu, aðallega mergbælingu, og hjá 7 af þessum 8 sjúklingum þurfti að gera skammtabreytingar, svo sem seinkun skammts, skammtaminnkun eða skammtastöðvun. Gæta skal varúðar þegar ONIVYDE er notað hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

### Hjálparefni

Hver ml af ONIVYDE inniheldur 0,144 mmól (3,31 mg) af natríum. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Upplýsingar um milliverkanir ONIVYDE við önnur lyf eru fengnar úr útgefnum vísindagreinum um írínótekan sem er ekki á lípósómformi.

### Milliverkanir sem hafa áhrif á notkun ONIVYDE

#### *Öflugir CYP3A4 hvatar*

Sjúklingar sem fá írínótekan sem er ekki á lípósómformi samhliða krampastillandi CYP3A4 ensímhvötum (fenýtóín, fenóbarbital eða karbamazepín) hafa marktækt minni útsetningu fyrir írínótekani (lækkun á AUC um 12% með jóhannesarjurt, 57%-79% með fenýtóíni, fenóbarbitali eða karbamazepíni) og SN-38 (lækkun á AUC um 42% með jóhannesarjurt, 36%-92% með fenýtóíni, fenóbarbitali eða karbamazepíni). Af þeim sökum getur samhliðagjöf ONIVYDE með CYP3A4 hvötum dregið úr almennri útsetningu ONIVYDE.

#### *Öflugir CYP3A4 hemlar og UGT1A1 hemlar*

Sjúklingar sem fá írínótekan sem er ekki á lípósómformi samhliða ketókónazóli sem er CYP3A4 og UGT1A1 hemill, hafa aukna SN-38 útsetningu upp á 109%. Því getur samhliða gjöf ONIVYDE og annarra CYP3A4 hemla (t.d. greipaldinsafa, klarítrómýsíns, indínávirs, ítrakónazóls, lópínávirs, nefazódóns, nelfínávirs, rítónávirs, sakvínávirs, telaprevírs, voríkónazóls) aukið almenna útsetningu ONIVYDE. Byggt á milliverkunum írínótekans sem er ekki á lípósómformi og ketókónazóli, getur samhliða gjöf ONIVYDE og annarra UGT1A1-hemla (t.d. atazanávirs, gemfibrózils, indínávirs) einnig aukið almenna útsetningu ONIVYDE.

Samhliðagjöf ONIVYDE+5-FU/LV breytir ekki lyfjahvörfum ONIVYDE miðað við lyfjahvarfagreiningu á þýðinu.



Engar milliverkanir ONIVYDE (írínótekan á lípósómformi) við önnur lyf eru þekktar.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ONIVYDE stendur og í 1 mánuð eftir það. Karlmenn eiga að nota smökk meðan á meðferð með ONIVYDE stendur og í 4 mánuði eftir það.

##### Meðganga

Ekki eru fyrirbyggjandi fullnægjandi upplýsingar um notkun ONIVYDE hjá þunguðum konum. Sé ONIVYDE gefið þungaðri konu getur það skaðað fóstrið, þar sem sýnt hefur verið fram á í dýrarannsóknnum að aðalinnihaldsefnið írínótekan hefur eiturverkanir á fósturvísa og er vansköpunarvaldur (sjá kafla 5.3). Af þeim sökum, byggt á niðurstöðum dýrarannsókna og verkunarhætti írínótekans, á ekki að nota ONIVYDE á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef ONIVYDE er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á meðferð stendur, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort ONIVYDE eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Vegna þess að möguleiki er á alvarlegum aukaverkunum ONIVYDE hjá brjóstmylkingum má ekki nota ONIVYDE meðan á brjóstgjöf stendur (sjá kafla 4.3). Sjúklingar eiga ekki að hafa barn á brjósti fyrr en einum mánuði eftir síðasta skammt.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ONIVYDE á frjósemi hjá mönnum. Í dýrarannsóknum hefur írínótekan sem er ekki á lípósómformi sýnt sig að valda rýrnum á æxlunarfærum karldýra og kvendýra eftir marga daglega skammta (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ONIVYDE hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðan á meðferð stendur eiga sjúklingar að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir sem eru mögulega eða líklega tengdar gjöf ONIVYDE hjá 264 sjúklingum með kirtilfrumkrabbamein í brisi með meinvörpum, af þeim fengu 147 einlyfjameðferð með ONIVYDE (100 mg/m<sup>2</sup>) og 117 fengu ONIVYDE (70 mg/m<sup>2</sup>) í samsettri meðferð með 5-FU/LV.

Algengustu aukaverkanirnar hjá þeim sem fengu ONIVYDE+5-FU/LV (komu fyrir hjá ≥ 20%) voru: niðurgangur, ógleði, uppköst, minnkuð matarlyst, daufkyrningafæð, þreyta, þrottleysi, blóðleysi, munnbólga og sóthiti. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar (≥ 2%) af meðferð með ONIVYDE voru niðurgangur, uppköst, daufkyrningafæð með sóthita, ógleði, sóthiti, blóðsýking, vessapurrd, sýklasóttarlost, lungnabólga, bráð nýrnabilun og blóðflagnafæð.

Tíðni aukaverkana sem leiddu til að meðferð var varanlega hætt var 11% hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV og 12% hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð.

Hjá þeim sem fengu samsetta meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV voru algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um og leiddu til þess að hætta þurfti meðferð sýking og niðurgangur, og uppköst og niðurgangur hjá þeim sem fengu einlyfjameðferð.

## Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem geta átt sér stað meðan á meðferð með ONIVYDE stendur eru teknar saman hér fyrir neðan og taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni (tafla 3). Innan líffæraflokka og tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkar aukaverkana eru: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) eða mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )\*\*.

**Tafla 3: Aukaverkanir sem voru tilkynntar í tengslum við meðferð með ONIVYDE í klínísku rannsókninni NAPOLI-1**

MedDRA* líffæraflokkunarkerfi	Tíðni aukaverkana**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<u>Algengar:</u> Sýklasóttarlost, blóðsýking, lungnabólga, daufkyrningafæð með sóttthita, maga- og garnabólga, þruskusýking í munni <u>Sjaldgæfar:</u> Blóðsýking út frá gallvegum
Blóð og eitlar	<u>Mjög algengar:</u> Daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð <u>Algengar:</u> Eitilfrumnafæð
Ónæmiskerfi	<u>Sjaldgæfar:</u> <i>Ofnæmi</i>
Efnaskipti og næring	<u>Mjög algengar:</u> Blóðkalíumlækkun, blóðmagnesiumlækkun, vessaþurrð, minnkuð matarlyst <u>Algengar:</u> Blóðsykurslækkun, blóðnatríumlækkun, blóðfosfatlækkun
Gedræn vandamál	<u>Algengar:</u> Svefnleysi
Taugakerfi	<u>Mjög algengar:</u> Svimi <u>Algengar:</u> Kólín-heilkenni, breytingar á bragðskyni
Hjarta	<u>Algengar:</u> Lágþrýstingur
Æðar	<u>Algengar:</u> Lungnasegarek, segarek, segamyndun í djúpbláæðum <u>Sjaldgæfar:</u> Segamyndun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<u>Algengar:</u> Mæði, raddtruflun <u>Sjaldgæfar:</u> Súrefnisskortur
Meltingarfæri	<u>Mjög algengar:</u> Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, munnbólga <u>Algengar:</u> Ristilbólga, gyllinæð <u>Sjaldgæfar:</u> Vélindabakflæði, endaþarmsbólga
Lifur og gall	<u>Algengar:</u> Albúmínskortur í blóði
Húð og undirhúð	<u>Mjög algengar:</u> Hárlos <u>Sjaldgæfar:</u> Dröfnuörðuútbrot, mislitun nagla
Nýru og þvágfæri	<u>Algengar:</u> Bráð nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<u>Mjög algengar:</u> Sótthiti, bjúgur á útlimum, slímhúðarbólga, þreyta, þróttleysi <u>Algengar:</u> Innrennslistengd viðbrögð, bjúgur

MedDRA* líffæraflokkunarkerfi	Tíðni aukaverkana**
Rannsóknaniðurstöður	<i>Mjög algengar:</i> Þyngdartap <i>Algengar:</i> Hækkun á gallrauða, hækkaður alanínámínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi, hækkun á INR (international normalised ratio)

\* MedDRA útgáfa 14.1

\*\* Ekki er hægt að meta mjög sjaldgæfar aukaverkanir út frá NAPOLI-1 rannsókninni vegna smæðar úrtaksins

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirtaldar aukaverkanir komu í ljós í klínísku rannsókninni NAPOLI-1:

#### Mergbæling

Mergbæling (daufkyrningafæð/hvítkornafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi) var algengari í ONIVYDE+5-FU/LV armi rannsóknarinnar í samanburði við 5-FU/LV samanburðarhópinn.

#### Daufkyrningafæð/hvítkornafæð

Daufkyrningafæð/hvítfrumnafeð voru mest áberandi eiturverkanirnar á blóð. Daufkyrningafæð af gráðu 3 eða hærri kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV (27,4%) í samanburði við sjúklinga sem fengu meðferð með 5-FU/LV (1,5%). Daufkyrningafæð með sótthita/blóðsýking kom oftast fram hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV [hjá 4 sjúklingum (3,4%)] í samanburði við sjúklinga í 5-FU/LV samanburðarhópnum [hjá 1 sjúklingi (0,7%)].

#### Blóðflagnafæð

Blóðflagnafæð af gráðu 3 eða hærri kom fyrir hjá 2,6% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV og 0% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með 5-FU/LV.

#### Blóðleysi

Blóðleysi af gráðu 3 eða hærri kom fyrir hjá 10,3% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV og hjá 6,7% þeirra sjúklinga sem fengu meðferð með 5-FU/LV.

#### Bráð nýrnabilun

Skert nýrnastarfsemi og bráð nýrnabilun hafa komið fram, oftast hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál vegna ógleði/uppkasta og/eða niðurgangs. Tilkynnt var um bráða nýrnabilun hjá 6 af 117 sjúklingum (5,1%) í hópnum sem fékk ONIVYDE+5-FU/LV, hjá 10 af 147 sjúklingum (6,8%) í hópnum sem fékk einlyfja meðferð með ONIVYDE og hjá 6 af 134 sjúklingum (4,5%) sem fengu meðferð með 5-FU/LV.

#### Niðurgangur og skyldar aukaverkanir

Niðurgangur er mjög algeng aukaverkun sem getur leitt til ristilbólgu, garnastíflu, maga- og garnabólgu, þreytu, vessapurrdar, þyngdartaps, eiturverkana á nýru, blóðnatríumlækkunar og blóðkalíumlækkunar. Skert nýrnastarfsemi og bráð nýrnabilun hafa komið fram, oftast hjá sjúklingum með minnkað blóðrúmmál vegna mikilla uppkasta og/eða niðurgangs. Í klínísku rannsókninni fengu 15 af 117 sjúklingum (12,8%) sem var gefið ONIVYDE+5-FU/LV niðurgang af gráðu 3 eða gráðu 4. Hjá sjúklingum sem fengu síðkominn niðurgang var miðgildi tímalengdar fram að byrjun síðkomins niðurgangs 8 dagar frá því að ONIVYDE var gefið. Snemmkominn niðurgangur, sem oftast kemur fram ≤ 24 klukkustundum eftir lyfjagjöf, er oftast skammvinnur. Snemmkomnum niðurgangi getur fylgt kólínerg einkenni svo sem nefslímubólga, aukin munnvatnsframleiðsla, roði, aukin svitamyndun, hægur hjartsláttur, þröng sjáöldur og óhóflegar iðrahreyfingar sem geta komið af stað krömpum í kviðarholi. Í klínísku rannsókninni kom snemmkominn niðurgangur fram hjá 35 sjúklingum (29,9%) og kólínerg viðbrögð komu fram hjá 4 sjúklingum (3,4%) sem fengu ONIVYDE+5-FU/LV.

Gefið ekki ONIVYDE ef um er að ræða niðurgang af 2-4 gráðu og hefjið meðferð vegna niðurgangs. Eftir að einkenni niðurgangs eru komin niður í gráðu 1 skal halda áfram meðferð með minni skammti af ONIVYDE (sjá kafla 4.2).

#### Innrennslisviðbrögð

Tilkynnt var um bráð innrennslisviðbrögðum hjá 8 af 117 sjúklingum (6,8%) í hópnum sem fékk ONIVYDE+5-FU/LV, hjá 3 af 147 sjúklingum (2,0%) í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með ONIVYDE og hjá 8 af 134 sjúklingum (6,0%) sem fengu meðferð með 5-FU/LV.

#### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Á heildina litið var ekki mikill klínískur munur á öryggi eða virkni milli sjúklinga  $\geq 65$  ára og sjúklinga  $< 65$  ára. Þó voru fleiri sem hættu þátttöku (14,8% á móti 7,9%) í fyrrnefnda hópnum sem fékk meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV í NAPOLI-1 rannsókninni og í sumum tilfellum gengu aukaverkanir ekki til baka. Alvarlegar aukaverkanir sem fram komu meðan á meðferð stóð (af gráðu 3 eða hærri) voru algengari hjá sjúklingum  $< 65$  ára (84,1% og 50,8%) samanborið við sjúklinga  $\geq 65$  ára (68,5% og 44,4%). Á hinn bóginn upplifðu sjúklingar  $> 75$  ára ( $n=12$ ) sem fengu meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV í rannsókn á kirtilfrumkrabbameini í brisi oftast alvarlegar aukaverkanir og oftast þurfti að fresta skömmtum, minnka skammta og stöðva meðferð miðað við sjúklinga  $\leq 75$  ára ( $n=105$ ).

##### Einstaklingar af asískum uppruna

Í samanburði við hvíta kynstofninn sáust færri tilfelli niðurgangs hjá sjúklingum af asískum uppruna [14 (19,2%) af 73 sjúklingum af hvíta kynstofninum fengu  $\geq 3$  gráðu niðurgang og 1 af 33 (3,3%) asískum sjúklingum fengu  $\geq 3$  gráðu niðurgang], en hjá þeim sáust hins vegar fleiri og alvarlegri tilvik daufkyrningafæðar. Hjá sjúklingum sem fengu ONIVYDE+5-FU/LV voru tilfelli daufkyrningafæðar af  $\geq 3$  gráðu fleiri meðal sjúklinga af asískum uppruna [18 af 33 (55%)] í samanburði við sjúklinga af hvíta kynstofninum [13 af 73 (18%)]. Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita/sýklasótt með daufkyrningafæð hjá 6% sjúklinga af asískum uppruna í samanburði við 1% sjúklinga af hvíta kynstofninum. Þetta er í samræmi við lyfjahvarfagreiningu á þýðinu sem sýndi að hjá einstaklingum af asískum uppruna var lægri útsetning fyrir írínótekani og hærri útsetning fyrir virka umbrotsefni þess SC-38 heldur en hjá einstaklingum af hvíta kynstofninum.

##### Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á írínótekani sem er ekki á lípósómformi og var gefið í vikulegum skömmtum voru umtalsvert meiri líkur á því að sjúklingar með meðalmikla hækkun á grunnildi heildargallrauða í sermi (1,0 til 2,0 mg/dl) fengu daufkyrningafæð af gráðu 3 eða gráðu 4 í fyrstu meðferðarlotu en þeir sjúklingar sem voru með gallrauðagildi undir 1,0 mg/dl.

##### Sjúklingar sem höfðu áður gengist undir Whipple-aðgerð

Í klínísku matsrannsókninni á ONIVYDE+5-FU/LV voru sjúklingar sem höfðu áður gengist undir Whipple-aðgerð í meiri hættu á að fá alvarlegar sýkingar eftir meðferð með ONIVYDE+5-FU/LV [9 af 29 (30%)] í samanburði við 11 af 88 (12,5%) sjúklingum sem höfðu ekki gengist undir Whipple-aðgerð.

##### Sjúklingar með UGT1A1-genasamsætu

Einstaklingar sem eru 7/7 arfhreinir fyrir UGT1A1\*28 genasamsætu eru í aukinni hættu á að fá daufkyrningafæð eftir gjöf írínótekans sem er ekki á lípósómformi. Í klínísku matsrannsókninni á ONIVYDE+5-FU/LV var tíðni  $\geq 3$  gráðu daufkyrningafæðar hjá þessum sjúklingum [2 af 7 (28,6%)] svipuð og tíðni hjá þeim sjúklingum sem voru ekki arfhreinir fyrir UGT1A1\*28 genasamsætu og fengu upphafsskammtinn 70 mg/m<sup>2</sup> af ONIVYDE [30 af 110 (27,3%)] (sjá kafla 5.1).

##### Sjúklingar sem eru of léttir (líkamsþyngdarstuðull $< 18,5$ kg/m<sup>2</sup>)

Í klínísku matsrannsókninni á ONIVYDE+5-FU/LV, fengu 5 af 8 vanþyngdarsjúklingum aukaverkanir af 3 eða 4 gráðu, aðallega mergbælingu, og hjá 7 af þessum 8 sjúklingum þurfti að gera skammtabreytingar, svo sem seinkun skammts, skammtaminnkun eða skammtastöðvun (sjá kafla 4.4).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Í klínískum rannsóknum var ONIVYDE gefið sjúklingum með ýmsar tegundir krabbameina í skömmtum allt að 210 mg/m<sup>2</sup>. Aukaverkanir hjá þessum sjúklingum voru svipaðar þeim sem tilkynnt hefur verið um þegar um er að ræða ráðlagða skammta og skammtaáætlanir.

Sagt hefur verið frá ofskömmun írinótekans sem er ekki á lípósómformi í skömmtum allt upp í tvöfaldan ráðlagðan meðferðarskammt írinótekans; slíkt getur verið banvænt. Mikilvægustu klínísku aukaverkanirnar sem tilkynnt var um voru alvarleg daufrýningafæð og alvarlegur niðurgangur.

Ekkert þekkt mótefni er til gegn ofskömmun ONIVYDE. Veita á hámarks stuðningsmeðferð til að koma í veg fyrir vessaþurrð vegna niðurgangs og til að meðhöndla aukaverkanir tengdar sýkingum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XX19

#### Verkunarháttur

Virka efnið í ONIVYDE er írinótekan (tópóísómerasa I hemill) í tveggja laga blöðrungi gerðum úr lípíðum eða lípósóm.

Írinótekan er afleiða af kamptótekíni. Kamptótekín virka sem sértækir hemlar fyrir ensímið DNA topóísómerasa I. Írinótekan og virkt umbrotsefni þess SN-38 binst á afturkræfan hátt við topóísómerasa I-DNA fléttuna og hvetur einþræða DNA skemmdir sem stöðvar eftirmyndunarkerðu DNA og hefur þannig frumuskemmandi verkun. Umbrot írinótekans í SN-38 fara fram fyrir tilstilli karboxýlesterasa. SN-38 er um það bil 1.000 sinnum öflugra en írinótekan sem hemill fyrir topóísómerasa I sem hefur verið einangrað úr æxlisfrumulínum manna og nagdýra.

#### Lyfhrif

Í dýratilraunum hefur ONIVYDE sýnt sig að lengja plasmagildi írinótekans og framlengja þannig útsetningu fyrir virka umbrotsefninu SN-38 við æxlið.

#### Verkun og öryggi

Öryggi og verkun ONIVYDE var rannsakað í fjölpjóða, slembiraðaðri, opinni samanburðarrannsókn (NAPOLI-1) sem prófaði tvenns konar meðferðaráætlanir fyrir sjúklinga með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum sem höfðu fengið sjúkdómsversnun eftir meðferð með gemcítabíni með eða án annarra lyfja. Rannsóknin var hönnuð til að meta verkun og öryggi einlyfjameðferðar með ONIVYDE eða ONIVYDE+5-FU/LV í samanburði við virkan samanburðarhóp sem fékk 5-FU/LV.

Sjúklingar sem slembiröðuðust í þann hóp sem fékk ONIVYDE+5-FU/LV fengu ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> sem innrennsli í bláæð gefið á 90 mínútum, að því loknu var LV 400 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð á 30 mínútum og að lokum var 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð á 46 klukkustundum, gefið á 2 vikna fresti. Sjúklingar sem voru arfhreindir fyrir

UGT1A1\*28 genasamsætu fengu lægri upphafsskammt of ONIVYDE (sjá kafla 4.2). Sjúklingar sem slembiröðuðust í þann hóp sem fékk 5-FU/LV fengu levkóvorín 200 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð á 30 mínútum, að því loknu var 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> gefið í bláæð á 24 klukkustundum, þetta var gefið á degi 1, 8, 15 og 22 í 6 vikna meðferðarloftu. Sjúklingar sem slembiröðuðust í þann hóp sem fékk einlyfjameðferð með ONIVYDE fengu 100 mg/m<sup>2</sup> gefið sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum á 3 vikna fresti.

Þeir þættir sem voru lykilforsenda þess að sjúklingar með kirtilfrumukrabbamein í brisi með meinvörpum voru metnir hæfir til þátttöku í klínísku rannsókninni NAPOLI-1 voru Karnofsky getustaðall (Karnofsky Performance Status, KPS)  $\geq$  70, eðlileg gallrauðagildi og transamínasagildi  $\leq$  2,5 sinnum efri viðmiðunarmörk eða  $\leq$  5 sinnum efri viðmiðunarmörk hjá þeim sjúklingum sem voru með meinvörp í lifur og albúmíngildi  $\geq$  3,0 g/dl.

Alls var 417 sjúklingum slembiraðað í ONIVYDE+5-FU/LV hópinn (N=117), ONIVYDE einlyfjameðferðarhópinn (N=151) og 5-FU/LV hópinn (N=149). Lýðfræðilegir þættir og sjúkdómseinkenni í upphafi voru í góðu jafnvægi milli hópanna.

Í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla (heildarfjöldi slembiraðaður) var miðgildi aldurs 63 ár (bil 31-87 ár), 57% voru karlkyns, 61% voru af hvíta kynstofninum og 33% voru af asískum uppruna. Meðalupphafsgildi albúmíns var 3,6 g/dl og upphafsgildi KPS var 90-100 hjá 55% sjúklinganna. Upplýsingar um sjúkdóm voru meðal annars þær að 68% sjúklinga voru með meinvörp í lifur og 31% með meinvörp í lungum, 12% sjúklinga höfðu ekki fyrri sögu um meðferð vegna meinvarpa, 56% sjúklinga höfðu farið í gegnum eina fyrri meðferð vegna meinvarpa, 32% sjúklinga höfðu farið í gegnum 2 eða fleiri fyrri meðferðir vegna meinvarpa.

Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Aðalniðurstæða mælinga var heildarlifun (overall survival, OS). Aðrar niðurstæður mælinga voru meðal annars lifun án versunar (progression free survival, PFS) og hlutlæg svörunartíðni (objective response rate, ORR). Niðurstæður má sjá í töflu 4. Heildarlifun má sjá á mynd 1.

**Tafla 4 Niðurstæður verkunar úr klínísku rannsókninni NAPOLI-1**

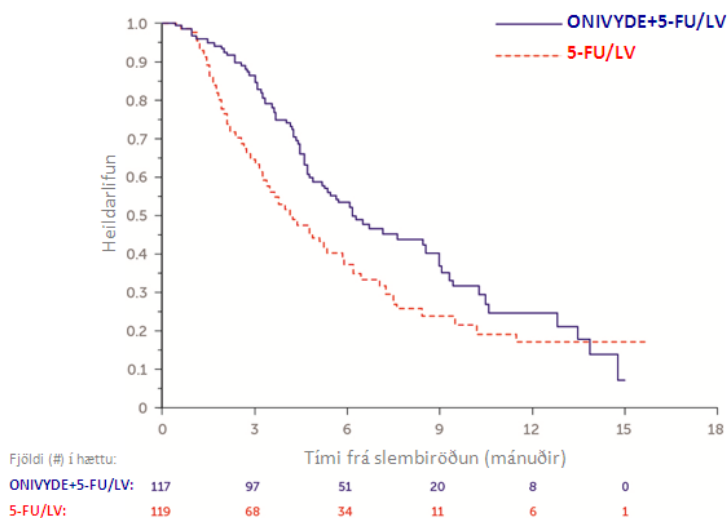
	<b>ONIVYDE+5-FU/LV (N=117)</b>	<b>5-FU/LV (N= 119)</b>
<b>Heildarlifun<sup>1</sup></b>		
<b>Fjöldi dauðsfalla, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Miðgildi heildarlifunar (mánuðir)	6,1	4,2
(95% CI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
p-gildi <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Lifun ánversunar<sup>1,2</sup></b>		
Dauðsfall eða versnun, n (%)	83 (71)	92 (77)
Miðgildi lifunar án versunar (mánuðir)	3,1	1,5
(95% CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)

	ONIVYDE+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N= 119)
Áhættuhlutfall (95% CI) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
p-gildi <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Hlutlæg svörunartíðni<sup>2</sup></b>		
N	19	1
Hlutlæg svörunartíðni (%)	16,2	0,8
95% öryggisbil (CI) fyrir tíðni <sup>5</sup>	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Munur á tíðni (95% CI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5, 22,3)	
p-gildi <sup>6</sup>	< 0,0001	

- 1 Miðgildi er Kaplan-Meier mat á miðgildi lifunartíma
- 2 Samkvæmt RECIST viðmiðum, útg. 1.1.
- 3 Greining á Cox-líkani
- 4 Ólagskipt log-rank próf
- 5 Byggt á venjulegri samræmingu
- 6 Fishers nákvæmnispróf

Skammstafanir: 5-FU/LV=5-flúórouracíl/levkóvorín; CI=confidence interval (öryggismörk)

### Mynd 1 Heildarlifun



Hjá þeim takmarkaða fjölda sjúklinga sem hafa áður fengið írinótekan sem ekki er á lípósómformi hefur ekki verið sýnt fram á neinn ávinning af ONIVYDE.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ONIVYDE hjá öllum undirhópum barna við meðferð á kirtilfrumukrabbameini í brisi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Hjúpun írínótekans í lípósóm lengir tímann sem lyfið er í líkamanum og takmarkar dreifingu samanborið við írínótekan sem ekki er á lípósómformi.

Heildarlyfjahvörf írínótekans og SN-38 í plasma voru metin hjá krabbameinssjúklingum sem fengu ONIVYDE, annaðhvort sem stakt lyf eða í samsettri krabbameinslyfjameðferð, í skömmtum á bilinu 50 til 155 mg/m<sup>2</sup>. Lyfjahvarfabreytur heildargreiniefa írínótekans og SN-38 eftir gjöf ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> eru sýndar í töflu 5.

**Tafla 5: Samantekt á meðaltali (±staðalfrávik) heildarmagns írínótekans og heildarmagns SN-38**

Greiniefni	Lyfjahvarfabreytur	Eining	Margfeldismeðaltal ONIVYDE (95% CI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Meðaltal (staðalfrávik) írínótekans sem ekki er á lípósómformi 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>c</sup>
Heildarmagn írínótekans	AUC	klst.×ng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Úthreinsun (clearance, CL)	l/klst./m <sup>2</sup>	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Rúmmál (volume, V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2</sub> virkur	klst.	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Samtala SN-38	AUC	klst.×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> virkur	klst.	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD= staðalfrávik

AUC= flatarmál undir plasmabéttiferli (framreiknað að óendanlegu fyrir ONIVYDE og AUC24klst. fyrir írínótekan sem er ekki á lípósómformi)

C<sub>max</sub>= hámarksþéttni í plasma

t<sub>1/2</sub> virkur= virkur helmingunartími

<sup>a</sup>Gildi eru áætluð út frá lyfjahvarfagreiningu á þýðinu

<sup>b</sup>N=353 vísar til allra einstaklinga sem tóku þátt í lyfjahvarfagreiningu á þýðinu

<sup>c</sup>Gildi eru fengin út frá birtum upplýsingum [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

### Dreifing

Beinar mælingar á írínótekani á lípósómformi sýna að 95% af írínótekani er áfram lípósómhúðað meðan það berst um líkamann. Írínótekan sem er ekki á lípósómformi hefur stórt dreifingarrúmmál (138 l/m<sup>2</sup>). Dreifingarrúmmál ONIVYDE 70 mg/m<sup>2</sup> var 2,6 l/m<sup>2</sup> sem bendir til þess að ONIVYDE sé að mestu leyti lokað inni í æðakerfinu.

Próteinbinding ONIVYDE í blóðvökva er óveruleg (< 0,44% af heildar írínótekani í ONIVYDE). Próteinbinding írínótekans sem er ekki á lípósómformi í blóðvökva er í meðallagi (30% til 68%) og próteinbinding SN-38 í blóðvökva er mikil (um það bil 95%).



## Umbrot

Efnaskiptaferli írínótekans sem er losað úr lípósómhúðun eru svipuð og tilkynnt hefur verið um varðandi írínótekan sem er ekki á lípósómformi.

Umbrot írínótekans í virka umbrotsefnið SN-38 fara fram fyrir tilstilli karboxýlesterasaensíma. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að írínótekan, SN-38 og annað umbrotsefni þess, aminópentan karboxýlsýra (APC), hamli ekki cytókróm P-450 ísóensímum. SN-38 tengist síðan aðallega við ensímið UDP-glúkúrónýltransferasa 1A1 (UGT1A1) og myndar glúkúróníð umbrotsefni. Virkni UGT1A1 er minnkuð hjá einstaklingum með erfðafræðilega fjölbrigðni sem leiðir til minnkaðrar virkni ensíma svo sem UGT1A1\*28 fjölbrigðni. Í hóplyfjahvarfagreiningu hjá sjúklingum með ONIVYDE var stuðst við niðurstöður undirhóps með UGT1A1\*28 arfgerðarprófun þar sem greiningin var aðlöguð að lægri skammti sem sjúklingar fengu sem voru arfhreinir fyrir UGT1A1\*28 genasamsætunni, sjúklingar sem voru arfhreinir (N=14) og ekki arfhreinir (N=244) fyrir þessari genasamsætu voru með heildarþéttni SN-38 í jafnvægi upp á 1,06 og 0,95 ng/ml, hvor hópur fyrir sig.

## Brotthvarf

Úthreinsun ONIVYDE og írínótekans sem er ekki á lípósómformi hjá mönnum hefur ekki verið fyllilega útskýrð.

Útskilnaður írínótekans sem er ekki á lípósómformi í þvagi er á bilinu 11% til 20%; SN-38 < 1% og SN-38 glúkúróníð er 3%. Uppsafnaður útskilnaður írínótekans og umbrotsefna þess (SN-38 og SN-38 glúkúróníð) í galli og þvagi hjá tveimur sjúklingum á 48 klukkustunda tímabili eftir gjöf írínótekans sem er ekki á lípósómformi var á bilinu 25% (100 mg/m<sup>2</sup>) til 50% (300 mg/m<sup>2</sup>).

## Skert nýrnastarfsemi

Engar sérhæfðar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Í lyfjahvarfagreiningu á þýðinu hafði væg eða meðalskert nýrnastarfsemi engin áhrif á heildarútsettingu SN-38 að teknu tilliti til líkamsyfirborðs (BSA). Greiningin tók til 68 sjúklinga með meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-59 ml/mín.), 147 sjúklinga með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60-89 ml/mín.) og 135 sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun > 90 ml/mín.). Gögn hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) voru ekki nægileg til að meta áhrif þess á lyfjahvörf (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## Skert lifrarstarfsemi

Engar sérhæfðar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Í lyfjahvarfagreiningu á þýðinu höfðu sjúklingar með heildar gallrauðapéttni við grunnildi upp á 1-2 mg/dl (n=19) meðalþéttni við jafnvægi fyrir heildar SN-38 sem var aukin annars vegar um 37% (0,98 [95%CI: 0,94-1,02] og hins vegar um 1,29 [95%CI: 1,11-1,5] ng/ml) í samanburði við sjúklinga með gallrauðapéttni við grunnildi upp á < 1 mg/dl (n=329); samt sem áður hafði aukin þéttni ALT/AST ekki áhrif á heildarþéttni SN-38. Engin gögn liggja fyrir vegna sjúklinga þar sem heildargallrauði er meira en 2-föld efri viðmiðunarmörk.

## Aðrir sérstakir sjúklingahópar

### *Aldur og kyn*

Lyfjahvarfagreining á þýðinu hjá sjúklingum á aldrinum 28 til 87 ára, þar sem 11% voru ≥ 75 ára bendir til þess að aldur hafi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu írínótekans og SN-38.

Lyfjahvarfagreining á þýðinu hjá 196 karlkyns og 157 kvenkyns sjúklingum bendir til þess að kyn hafi engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu írínótekans og SN-38 að teknu tilliti til líkamsyfirborðs (BSA).

### *Kynþáttur*

Lyfjahvarfagreining á þýðinu bendir til þess að sjúklingar af asískum uppruna hafi að meðaltali við jafnvægi 56% lægri heildarþéttni írínótekans (3,93 [95%CI: 3,68-4,2] og 1,74 [95%CI: 1,58-1,93] mg/l, hvor hópur fyrir sig) og að meðaltali við jafnvægi 8% hærri heildarþéttni SN-38 (0,97 [95%CI: 0,92-1,03] og 1,05 [95%CI: 0,98-1,11] ng/ml, hvor hópur fyrir sig) heldur en sjúklingar af hvíta kynstofninum.

### Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í heildargreiningu á 353 sjúklingum tengdist hærri hámarksþéttni SN-38  $C_{max}$  í plasma auknum líkum á daufkyrningafæð og hærri hámarksheildarþéttni  $C_{max}$  írínótekans í plasma auknum líkum á niðurgangi.

Í klínískum rannsóknum á verkun ONIVYDE tengdist hærri plasmáþéttni heildar írínótekans og SN-38 hjá sjúklingum í ONIVYDE+5-FU/LV meðferðarhópnum lengri heildarlifun og lengri lifun án versunar og einnig hærri hlutlægni svörunartíðni (ORR).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta hjá músum, rottum og hundum voru marklífæri fyrir eiturverkanir meltingarvegur og blóðkerfi. Alvarleiki aukaverkana var skammtaháður og afturkræfur. Mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) voru 155 mg/m<sup>2</sup> í rannsóknum á rottum og hundum sem fengu inndælingu af ONIVYDE í bláæð á 90 mínútum á 3 vikna fresti í 18 vikur.

Í lyfjafræðilegum öryggisrannsóknum á hundum hafði ONIVYDE engin áhrif á hjarta- og æðakerfi, blóðaflræði, hjartarit eða öndunarfæri í skömmtum upp að 18 mg/kg eða 360 mg/m<sup>2</sup>. Í rannsóknum á rottum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sást ekki eiturverkanir á miðtaugakerfi.

### Eiturverkanir á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með ONIVYDE á eiturverkunum á erfðafni. Í rannsóknum höfðu írínótekan sem er ekki á lípósómformi og SN-38 eiturverkanir *in vitro* á erfðafni í litningaafbrigðileikaprófi á eggfrumum kinnverskra hamstra (CHO) og einnig í *in vivo* smákjarnaprófum í músum. Hins vegar hafa aðrar rannsóknir með írínótekani ekki sýnt stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á krabbameinsvaldandi áhrifum ONIVYDE. Hjá rottum sem fengu írínótekan sem er ekki á lípósómformi einu sinni í viku í 13 vikur í hámarksskammtinum 150 mg/m<sup>2</sup> var ekki tilkynnt um nein meðferðartengd æxli 91 viku eftir lok meðferðar. Við þessi skilyrði var marktæk línuleg leitni við skammt hvað varðaði nýgengi blandaðra einkenna um sepa í stoðvef slímhúðar í legi og sarkmeina í slímhúð legs. Sökum verkunarháttar írínótekans er það álitíð vera mögulegur krabbameinsvaldur.

### Eiturhrif á æxlun

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með ONIVYDE á eiturhrifum á æxlun og fósturþroska. Írínótekan sem er ekki á lípósómformi olli vansköpun fósturs hjá rottum og kaninum í skömmtum sem voru lægri en meðferðarskammtar hjá mönnum. Þar sem ungarfullar rottur höfðu verið meðhöndlaðar með lyfinu og ungar voru vanskapaðir var minni frjósemi hjá þeim ungum. Þetta sást ekki hjá ungum sem voru ekki með vansköpun. Skert þyngd fylgju kom í ljós hjá ungarfullum rottum ásamt skertum lífvænleika föstra og aukningu á atferlisfræðilegum truflunum hjá ungunum. Hjá karlkyns rottum og hundum olli írínótekan sem er ekki á lípósómformi rýrnun á æxlunarfærum eftir marga sólarhringsskammta af 20 mg/kg (rottur) og 0,4 mg/kg (hundar). Þessi einkenni gengu til baka eftir að meðferð var hætt.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Lípið sem mynda lípósóm

1,2-tvistearóyl-sn-glýseró-3-fosfókólín (DSPC)

Kólesteról

N-(karbónýl-metoxýpólýetýlenglýkól-2000)-1,2-tvistearóyl-sn-glýseró-3-fosfóetanólamín (MPEG-2000-DSPE)

#### Önnur hjálparefni

Súkrósa oktasúlfat

2-[ 4- (2-Hýdroxýetýl)píperazín-1-yl] etansúlfónsýra (HEPES jafnalausn)

Natríumklóríð

Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda ONIVYDE saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnað hettuglas

30 mánuðir.

#### Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisrænan stöðugleika þynntrar innrennslislausnar við 15 - 25°C í allt að 6 klst. eða í kæli (2°C - 8°C) í að hámarki 24 klst.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust, er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I sem lokað er með klóróbútýltappa og álinnsigli með smelluloki, inniheldur 10 ml af þykkni.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

ONIVYDE er frumuskemmandi lyf og gæta skal varúðar við meðhöndlun þess. Mælt er með notkun hanska, gleraugna og hlífðarfátnaðar þegar ONIVYDE er meðhöndlað eða gefið. Ef lausnin kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vandlega með sápu og vatni. Ef lausnin kemst í snertingu við slímhimnur skal skola þær vel með vatni. Þungaðir starfsmenn mega ekki meðhöndla ONIVYDE sökum frumuskemmandi eiginleika lyfsins.

## Blöndun og lyfjagjöf

ONIVYDE kemur sem sæfð ördreifa á lípósómformi í styrkleikanum 4,3 mg/ml og þarf að þynna fyrir gjöf. Lausnina má þynna með 5% glúkósalausn til inndælingar eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar til þess að útbúa viðeigandi skammt af ONIVYDE í lausn sem hefur verið þynnt að lokarúmálinu 500 ml. Blandið þynntri lausninni saman með því að hvolfa henni gætilega. Eftir þynningu er lausnin litlaus eða aðeins hvítleit eða örlítið ópallýsandi og laus við sýnilegar agnir.

Gefa skal ONIVYDE fyrst, síðan LV og að lokum 5-FU. Ekki má gefa ONIVYDE sem stakan (bolus) stungulyfsskammt né sem óþynnta lausn.

Viðhafa þarf smitgát við blöndun innrennslislausnarinnar. ONIVYDE er eingöngu einnota.

Gæta skal þess að lyfið fari ekki utan æðar og fylgjast skal með innrennslisstaðnum með tilliti til merkja um bólgu. Fari lyfið utan æðar skal skola í æðina með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til inndælingar og/eða sæfðu vatni og mælt er með því að setja ísbakstur við stungustaðinn.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1130/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Frakkland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

onivyde 4,3 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
Írínótekan á pegýleruðu lípósómformi

#### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 43 mg af írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem írínótekan súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:  
DSPC  
Kólesteról  
MPEG-2000-DSPE  
Súkrósa oktasúlfat  
HEPES jafnalausn  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf  
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn.  
43 mg/10 ml  
1 hettuglas

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF**

onivyde (írínótekan á lípósómformi) er ekki jafngilt írínótekani sem ekki er á lípósómformi. Skiptið ekki öðru út fyrir hitt.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Frumuskemmandi: meðhöndlið með aðgát og fargið á sérhæfðan hátt.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1130/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

onivyde 4,3 mg/ml innrennslisþykkní, lausn  
Írínótekan á pegýleruðu lípósómformi  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

**2. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP:

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

43 mg/10 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### ONIVYDE 4,3 mg/ml innrennslisþykkni, lausn Írínótekan á pegýleruðu lípósómformi

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um ONIVYDE og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ONIVYDE
3. Hvernig nota á ONIVYDE
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ONIVYDE
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um ONIVYDE og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um ONIVYDE og verkunarhátt þess

ONIVYDE er lyf við krabbameini sem inniheldur virka efnið írínótekan. Þetta virka efni er geymt í litlum lípíð (fítu) ögnum sem kallast lípósóm.

Írínótekan tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem kallast „tópóísómerasahemlar“. Það hamlar ensími sem kallast tópóísómerasi I, sem hefur með skiptingu erfðaefnis (DNA) í frumum að gera. Þetta stöðvar fjölgun og vöxt krabbameinsfrumna og veldur loks dauða þeirra.

Lípósómin eiga að safnast upp í æxlinu og losa lyfið þar út hægt og rólega, og þannig virkar lyfið lengur.

##### Við hverju ONIVYDE er notað

ONIVYDE er notað til meðhöndlunar á krabbameini í brisi með meinvörpum (krabbamein í brisi sem hefur dreift sér um líkamann) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með lyfi sem kallast gemcítabín. ONIVYDE er notað í samhliða meðferð með öðrum krabbameinslyfjum sem kallast 5-flúórouracíl og levkóvorín.

Ef þú vilt vita meira um hvernig ONIVYDE verkar eða hvers vegna þú færð þetta lyf skaltu leita til læknisins.

#### 2. Áður en byrjað er að nota ONIVYDE

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningunum sem læknirinn gefur þér. Þær gætu að einhverju leyti verið ólíkar þeim almennu upplýsingum sem finna má í þessum fylgiseðli.

### **Ekki má nota ONIVYDE:**

- ef um er að ræða sögu um alvarlegt ofnæmi fyrir írónótekani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með barn á brjósti.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið ONIVYDE

- ef þú hefur einhvern tíma verið með vandamál tengt lifur eða gulu
- ef þú hefur einhvern tíma haft lungnasjúkdóm eða hefur áður fengið lyf (örvunarþætti fyrir frumuþyrpingar) til að fjölga blóðfrumum, eða hefur fengið geislameðferð
- ef þú tekur einhver önnur lyf (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða ONIVYDE“)
- ef þú hefur í hyggju að fá bólusetningu, þar sem ýmsar bólusetningar má ekki gefa í krabbameinslyfjameðferð
- ef þú ert á natríumskertu fæði, því lyfið inniheldur natríum.

Leitaðu strax ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum meðan á meðferð með ONIVYDE stendur

- ef þú finnur fyrir skyndilegri mæði, roða, höfuðverk, húðútbrotum eða ofsakláða (upphleypt rauð útbrot á húð sem birtast skyndilega og valda miklum kláða), kláða, bólgu kringum augu, þrengslum í brjósti eða hálsi meðan á innrennsli lyfsins stendur eða fljótlega eftir það
- ef þú finnur fyrir sóthhita, hrolli eða öðrum merkjum um sýkingu
- ef þú færð, eftir 12 til 24 klukkustunda meðferð, óviðráðanlegan niðurgang þar sem hægðir eru tíðar og vatnskenndar (sjá neðar)
- ef þú finnur fyrir mæði eða hósta.
- ef þú finnur fyrir einkennum blóðtappa, svo sem skyndilegum verk eða þrota í fótlegg eða handlegg, skyndilegum hósta, brjóstverk eða öndunarerfiðleikum.

### Viðbrögð við niðurgangi

Strax og fyrst verður vart við vökvakenndar hægðir skalt þú byrja að drekka vel af vökva til að bæta upp vökvatap (t.d. vatn, sóðavatn, gosdrykki, súpur) til að koma í veg fyrir að þú tapir of miklum vökva og söltum úr líkamanum. Hafðu strax samband við læknum til þess að þú getir fengið viðeigandi meðferð. Til að hefja meðferð heima gefur læknum þér ef til vill lyf sem inniheldur lóperamíð, en ekki má nota það lengur en 48 klukkustundir samfellt. Ef niðurgangur heldur áfram skaltu hafa samband við læknum.

### Blóðprufur og læknisrannsóknir

Læknum mun taka blóðprufur (eða framkvæma aðrar læknisrannsóknir) áður en meðferð með ONIVYDE hefst, til þess að ákveða réttan upphafsskammt fyrir þig. Frekari blóðrannsóknir (eða aðrar rannsóknir) verða gerðar meðan á meðferð stendur svo læknum geti fylgst með blóðfrumum þínum og metið hvernig þú bregst við meðferðinni. Læknum gæti þurft að aðlaga skammtinn eða hætta meðferð.

### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun ONIVYDE hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ONIVYDE**

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir læknum vita hafir þú áður fengið írónótekan á einhverju formi. Ekki má nota ONIVYDE í stað annarra lyfja sem innihalda írónótekan þar sem lyfið hegðar sér öðruvísi á lípósómformi en á öðru formi.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækninn vita ef þú ert að taka eftirfarandi lyf, vegna þess að þau minnka aðgengi írínótekans í líkamanum:

- fenýtóín, fenóbarbital eða karbamazepín (lyf sem eru notuð til að meðhöndla krampa og byltur)
- rífampicín og rífabútín (lyf notuð í meðferðum við berklum)
- Jóhannesarjurt (jurtalyf sem er notað til að meðhöndla þunglyndi og depurð)
- þar sem ONIVYDE á ekki að nota samhliða þessum lyfjum.

Það er sérstaklega mikilvægt að þú látir lækninn vita ef þú ert að taka eftirfarandi lyf, vegna þess að þau auka aðgengi írínótekans í líkamanum:

- ketókónazól, ítrakónazól eða voríkónazól (lyf til meðferðar við sveppasýkingum)
- klaritrómýsín (sýklalyf til meðferðar við bakteríusýkingum)
- indínavír, lópínavír, nelfínavír, rítónavír, sakvínavír, atasanavír (lyf til meðferðar við HIV-sýkingu)
- telaprevír (lyf til meðferðar við lifrarsjúkdómi sem kallast lifrabólga C)
- nefazódon (lyf til meðferðar við þunglyndi og depurð)
- gemfibrózíl (lyf sem notað er til að lækka gildi fitu í blóði)

### **Notkun ONIVYDE með mat eða drykk**

Forðist að borða greipaldín og drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með ONIVYDE stendur þar sem það getur aukið aðgengi virka efnis ONIVYDE í líkamanum.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki má gefa þér ONIVYDE ef þú ert þunguð því það getur skaðað barnið. Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú áformar að verða þunguð. Ef þér er gefið ONIVYDE áttu ekki að hafa barn á brjósti fyrr en einum mánuði eftir síðasta skammt.

Meðan á meðferð með ONIVYDE stendur og í einn mánuð eftir að henni lýkur skaltu velja örugga getnaðarvörn sem hentar þér til að koma í veg fyrir þungun á þessum tímamarki. Karlmennt eiga að nota smokk meðan á meðferð með ONIVYDE stendur og í 4 mánuði eftir það.

Láttu lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Ekki má gefa þér ONIVYDE ef þú ert með barn á brjósti því það getur skaðað barnið.

### **Akstur og notkun véla**

ONIVYDE getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla (vegna þess að þú getur fundið fyrir syfju, svima og örmögnun meðan á meðferð með ONIVYDE stendur). Þú skalt forðast að keyra, nota vélar eða sinna öðrum verkum sem krefjast fullrar athygli þinnar ef þú finnur fyrir syfju, svima eða örmögnun.

### **ONIVYDE inniheldur natríum**

Einn millilítri af þessu lyfi inniheldur 0,144 mmól (3,31 mg) af natríum, hafðu þetta í huga ef þú ert á natríumskertu fæði.

## **3. Hvernig nota á ONIVYDE**

Eingöngu heilbrigðisstarfsmenn með þjálfun í að gefa krabbameinslyf mega gefa ONIVYDE. Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningunum sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefa þér.

Læknirinn mun ákveða skammtastærð.

ONIVYDE er gefið sem dreypi (innrennsli) í bláæð, lyfjagjöfin á að taka að minnsta kosti 90 mínútur og lyfið á að gefast í einum skammti.



Eftir að þú hefur fengið ONIVYDE munt þú fá tvö önnur lyf, levkóvorín og 5-flúórouracíl. Meðferðin verður endurtekin á tveggja vikna fresti.

Í ákveðnum tilfellum gæti þurft að gefa minni skammta eða gera lengra hlé á milli skammta.

Ef til vill færðu lyfjaforgjöf til að fyrirbyggja ógleði og uppköst. Ef þú hefur upplifað svitamyndun, krampa í kviðarholi og aukið munnvatnrennsli ásamt snemmkomnum, tíðum, vatnskenndum niðurgangi í fyrri meðferðum með ONIVYDE getur verið að þú fái viðbótarlyf á undan ONIVYDE í næstu meðferðarlotum til að koma í veg fyrir þessi einkenni eða draga úr þeim.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Það er mikilvægt að þú gerir þér grein fyrir þessum aukaverkunum.

Læknirinn gæti ávísað öðrum lyfjum til að meðhöndla aukaverkanirnar.

#### Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef vart verður einhverra eftirtalinna, alvarlegra aukaverkana:

- ef þú finnur fyrir skyndilegri mæði, roða, ógleði, höfuðverk, húðútbrotum eða ofsakláða (upphleypt rauð útbrot á húð sem birtast skyndilega og valda miklum kláða), kláða, bólgu kringum augu, þrængslum í brjósti eða hálsi meðan á innrennsli lyfsins stendur eða fljótlega eftir það (því það gæti þurft að stöðva innrennslið eða fylgjast með og meðhöndla aukaverkanirnar)
- ef þú færð sótthita, hroll og merki um sýkingu (því slíkt gæti þarfnast tafarlausrar meðferðar)
- ef þú ert með alvarlegan þrálátan niðurgang (þunnar og tíðar hægðir), sjá kafla 2

#### Eftirfarandi aukaverkanir kunna að koma fram:

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lág gildi hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð og hvítfrumnafæð), lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Lág gildi blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Niðurgangur (lausar eða vatnsþunnar og tíðar hægðir)
- Ógleði og uppköst
- Verkur í maga eða á þarmasvæði
- Særindi í munni
- Þyngdartap
- Lystarleysi
- Vökvatap (vessaþurrð)
- Lækkun á söltum (blóðsöltum) í líkamanum (t.d. kalíum, magnesíum)
- Óvenjulegt hárlas
- Þreyta
- Svimi
- Bólga og vökvasöfnun í mjúkvæfjum (bjúgur í útlimum)
- Eymsli og bólga í slímhúð meltingarveggar (slímhúðarbólga)
- Hiti
- Almennur slappleiki

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kuldahrollur
- Sýkingar, til dæmis sveppasýkingar í munni (þruskusýking í munni), sótthiti með lágum gildum hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð með sótthita), sýkingar sem tengjast lyfjagjöf í bláæð
- Bólga í maga og þörmum (maga- og garnabólga)

- Almenn bólga í líkamanum af völdum sýkingar (blóðsýking)
- Almenn bólga í líkamanum sem getur valdið lífshættulegum fylgikvillum (sýklasóttarlost)
- Sýking í lungum (lungnabólga)
- Lág gildi hvítra blóðkorna sem kallast eítílfrumur og hafa mikilvægu hlutverki að gegna í ónæmiskerfinu (eítílfrumnafæð)
- Lækkun á ákveðnum söltum (blóðsöltum) (t.d. fosfat, natríum)
- Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)
- Svefnleysi
- Vont bragð í munni
- Heilkenni sem kallast kólínheilkenni með svitamyndun, auknu munnvatnsrennsli og krömpum í kviðarholi
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Myndun blóðtappa í djúpri bláæð (segamyndun í djúpláæðum) eða stífla í aðalslagæð lungna eða einni af greinum hennar (lungnasegarek), eða stífla annars staðar í æðakerfinu vegna blóðtappa (segarek)
- Raddtruflun, háls eða loftkennd rödd
- Mæði
- Bólga í þörmum
- Raufaræðarhnútar (gyllinæð)
- Hækkun á lifransímum (alanínamínótransferasa eða aspartatamínótransferasa) samkvæmt blóðrannsóknnum
- Hækkun á gallrauða (appelsínugult litarefni, úrgangsefni eðlilegs niðurbrots rauðra blóðkorna) samkvæmt mælingum á lifrarstarfsemi
- Hækkun á öðrum rannsóknarsvörum (hækkun á international normalised ratio (INR)) sem tengjast virkni blóðstorkunarkerfisins
- Óeðlilega lág albúmingildi í blóði (mikilvægt prótein í líkamanum)
- Skyndileg vandamál varðandi nýrnastarfsemi sem geta leitt til hraðrar versunar eða skerðingar á nýrnastarfsemi
- Óeðlileg viðbrögð við innrennslinu sem valda einkennum á borð við mæði, roða, höfuðverk, þrengslum í brjósti eða hálsi
- Óeðlileg vökvasöfnun í líkamanum sem veldur bólgu í viðkomandi vefjum (bjúgur)

#### **Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Almenn bólga í líkamanum af völdum sýkingar í gallblöðru og gallgöngum (blóðsýking út frá gallvegum)
- Ofnæmisviðbrögð við ONIVYDE (tengt virka innihaldsefninu eða hjálparefnum)
- Minnkað framboð súrefnis til vefja líkamans
- Bólga í vélinda (næringarrör)
- Blóðtappi myndast eða er til staðar í æð – bláæð eða slagæð (segamyndun)
- Bólga í slímhúð endaþarms (neðsti hluti ristilsins)
- Útbrot sem lýsa sér með sléttum rauðum blettum á húðinni sem eru með mörgum litlum örðum (dröfnuörðuútbrot)
- Breytingar á lit nagla

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á ONIVYDE

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þegar búið er að þynna þykknið með 5% glúkósalausn til inndælingar eða natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til inndælingar og þar með útbúa lausn sem er tilbúin til innrennslis þarf að nota lausnina eins fljótt og hægt er, en hana má geyma við umhverfishita (15°C til 25°C) í að hámarki 6 klukkustundir. Þynntu innrennslislausnina má geyma í kæli (við 2°C - 8°C) í að hámarki 24 klukkustundir fyrir notkun. Verja þarf lausnina gegn ljósi og hún má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ONIVYDE inniheldur

- Virka innihaldsefnið er írínótekan. Eitt 10 ml hettuglas af þykkni inniheldur 43 mg af írínótekan vatnsfríum fríum basa (sem súkrósófatsalt á pegýleruðu lípósómformi).
- Önnur innihaldsefni eru: 1,2-tvistearóyl-sn-glýceró-3-fosfókökólín (DSPC); kólesteról, N-(karbónýl-metoxýpólýetýlenglýkól-2000)-1,2-tvistearóyl-sn-glýseró-3-fosfóetanólámín (MPEG-2000-DSPE); Súkrósa oktasúlfat; 2- [4- (2-Hydroxýetýl)píperazín-1-ýl]etanesúlfóniksýra (HEPES jafnalausn); natríumklóríð og vatn til inndælingar. ONIVYDE inniheldur natríum, sjá kafla 2 ef þú ert á natríumskertu fæði.

### Lýsing á útliti ONIVYDE og pakkningastærðir

ONIVYDE kemur sem hvít eða gulleit ópallýsandi jafnþrýstin lípósóm ördreifna í hettuglasi úr gleri.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas með 10 ml af þykkni.

### Markaðsleyfishafi

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frakkland

### Framleiðandi

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 210 939 1000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356) 21 247 082

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: + 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

**Latvija**  
SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 67502039

**United Kingdom**  
Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1753 666409

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

#### **Hvernig á að undirbúa og gefa ONIVYDE**

- ONIVYDE kemur sem sæfð ördreifa á lípósómformi í styrkleikanum 4,3 mg/ml og þarf að þynna fyrir gjöf. Lausnina má þynna með 5% glúkósalausn til inndælingar eða natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) til inndælingar til þess að útbúa viðeigandi skammt af ONIVYDE í lausn sem hefur verið þynnt að lokarúmmálinu 500 ml. Blandið þynntri lausninni saman með því að hvolfa henni gætilega.
- Gefa skal ONIVYDE fyrst, síðan levkóvorín og að lokum 5-flúórouracíl. Ekki má gefa ONIVYDE sem stakan (bolus) stungulyfsskammt né sem óþynnta lausn.
- Viðhafa þarf smitgát við blöndun innrennslislausnarinnar. ONIVYDE er eingöngu einnota.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax eftir þynningu. Þynnta lausn til innrennslis má geyma við herbergishita (15°C til 25°C) í allt að 6 klukkustundir eða í kæli (2°C - 8°C) í að hámarki 24 klukkustundir fyrir notkun. Verja þarf lausnina gegn ljósi og hún má ekki frjósa.
- Gæta skal þess að lyfið fari ekki utan æðar og fylgjast skal með innrennslisstaðnum með tilliti til merkja um bólgu. Fari lyfið utan æðar skal skola í æðina með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til inndælingar og/eða sæfðu vatni, og mælt er með því að setja ísbakstur við stungustaðinn.

#### **Hvernig á að meðhöndla og farga ONIVYDE**

- ONIVYDE er frumuskemmandi lyf og gæta skal varúðar við meðhöndlun þess. Mælt er með notkun hanska, gleraugna og hlífðarfatnaðar þegar ONIVYDE er meðhöndlað eða gefið. Ef lausnin kemst í snertingu við húð skal þvo húðina samstundis vandlega með sápu og vatni. Ef lausnin kemst í snertingu við slímhimnur skal skola þær vel með vatni. Þungaðir starfsmenn mega ekki meðhöndla ONIVYDE sökum frumuskemmandi eiginleika lyfsins.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.