

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 43 mg irinotecan watervrije vrije base (als irinotecansucrosafaatzout in gepegyleerde liposomale vorm).

Eén ml concentraat bevat 4,3 mg irinotecan watervrije vrije base (als irinotecansucrosafaatzout in gepegyleerde liposomale vorm).

Hulpstof met bekend effect

Eén ml concentraat bevat 0,144 mmol (3,31 mg) natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor dispersie voor infusie.

Witte tot lichtgele, ondoorzichtige, isotone, liposomale dispersie.

Het concentraat heeft een pH-waarde van 7,2 en een osmolaliteit van 295 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling, in combinatie met 5-fluorouracil (5-FU) en Leucovorine (LV), van gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas bij volwassen patiënten bij wie de aandoening is verergerd na een behandeling op basis van gemcitabine.

4.2 Dosering en wijze van toediening

ONIVYDE pegylated liposomal dient aan de patiënt te worden voorgeschreven en toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met het geven van kankerbehandelingen.

ONIVYDE pegylated liposomal is niet equivalent aan niet-liposomale vormen van irinotecan en mag hiermee niet worden verwisseld.

Dosering

ONIVYDE pegylated liposomal, Leucovorine en 5-fluorouracil dienen na elkaar te worden toegediend. De aanbevolen dosering en het bijbehorende behandelingsschema voor ONIVYDE pegylated liposomal zijn als volgt: 70 mg/m² intraveneus, verdeeld over 90 minuten, gevolgd door 400 mg/m² LV intraveneus, verdeeld over 30 minuten, gevolgd door 2400 mg/m² 5-FU intraveneus, verdeeld over 46 uur, om de 2 weken. ONIVYDE pegylated liposomal mag niet als monotherapie worden toegediend.

Voor patiënten van wie bekend is dat ze homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel, dient een lagere aanvangsdosis ONIVYDE pegylated liposomal (van 50 mg/m² te worden overwogen (zie rubriek 4.8 en 5.1). Indien het middel in daaropvolgende cycli wordt verdragen, dient verhoging van de dosis ONIVYDE pegylated liposomal naar 70 mg/m² te worden overwogen.

Premedicatie

Het verdient aanbeveling dat patiënten ten minste 30 minuten vóór de infusie met ONIVYDE pegylated liposomal premedicatie ontvangen met standaarddoses dexamethason (of een equivalente corticosteroïde) in combinatie met een 5-HT₃-antagonist (of een ander anti-emeticum).

Dosisaanpassingen

Voor alle dosisaanpassingen dient te worden uitgegaan van de ergste eerdere toxiciteit. De dosis LV hoeft niet te worden aangepast. Voor toxiciteiten graad 1 en 2 worden geen dosisaanpassingen aanbevolen. Voor toxiciteiten graad 3 of 4 die verband houden met ONIVYDE pegylated liposomal, worden de dosisaanpassingen aanbevolen zoals aangegeven in tabel 1 en tabel 2.

Voor patiënten die de behandeling beginnen met 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal en voor wie de dosis niet wordt verhoogd naar 70 mg/m², is de aanbevolen eerste dosisverlaging naar 43 mg/m² en de tweede dosisverlaging naar 35 mg/m². Patiënten voor wie de dosis nog verder dient te worden verlaagd, dienen met de behandeling te stoppen.

Voor patiënten van wie bekend is dat ze homozygoot zijn voor UGT1A1*28 en bij wie zich tijdens de eerste behandelingscyclus geen geneesmiddelgerelateerde toxiciteiten hebben voorgedaan (verlaagde dosis van 50 mg/m²), kan de dosis ONIVYDE pegylated liposomal in daaropvolgende cycli worden verhoogd naar een totale dosis van 70 mg/m², afhankelijk van de individuele tolerantie van de patiënt.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV bij toxiciteiten graad 3 tot 4 voor patiënten die niet homozygoot voor UGT1A1*28 zijn

<i>Graad van toxiciteit (waarde) volgens NCI CTCAE versie 4.0¹</i>	Aanpassing van ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (voor patiënten die niet homozygoot voor UGT1A1*28 zijn)	
Hematologische toxiciteiten		
<u>Neutropenie</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer de absolute neutrofielentelling ≥ 1500 cellen/mm ³ is	
<i>Graad 3 of graad 4 (< 1000 cellen/mm³) of neutropene koorts</i>	<i>Eerste voorval</i>	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met 25% (1800 mg/m ²).
	<i>Tweede voorval</i>	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 43 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met nog eens 25% (1350 mg/m ²).
	<i>Derde voorval</i>	Stoppen met de behandeling
<u>Trombocytopenie</u> <u>Leukopenie</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer de plaatjestelling ≥ 100.000 bloedplaatjes/mm ³ is Dosisaanpassingen voor leukopenie en trombocytopenie zijn gebaseerd op beoordeling van toxiciteit volgens NCI CTCAE en zijn dezelfde als hierboven aanbevolen voor neutropenie.	
Niet-hematologische toxiciteiten²		
<u>Diarree</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer diarree afneemt tot \leq graad 1 (2 à 3 extra stoelgangen per dag, vergeleken met de frequentie vóór de behandeling).	
<i>Graad 2</i>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer diarree afneemt tot \leq graad 1 (2 à 3 extra stoelgangen per dag, vergeleken met de frequentie vóór de behandeling).	

Graad van toxiciteit (waarde) volgens NCI CTCAE versie 4.0¹	Aanpassing van ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (voor patiënten die niet homozygoot voor UGT1A1*28 zijn)	
Graad 3 of 4	Eerste voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met 25% (1800 mg/m ²)
	Tweede voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 43 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met nog eens 25% (1350 mg/m ²)
	Derde voorval	Stoppen met de behandeling
<u>Nausea/braken</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer nausea/braken afneemt tot ≤ graad 1 of baseline	
Graad 3 of 4 (ondanks anti-emetische behandeling)	Eerste voorval	Anti-emetische behandeling optimaliseren Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50 mg/m ²
	Tweede voorval	Anti-emetische behandeling optimaliseren Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 43 mg/m ²
	Derde voorval	Stoppen met de behandeling
<u>Hepatische, renale, respiratoire of andere² toxiciteiten</u> Graad 3 of 4	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer de bijwerking afneemt tot ≤ graad 1	
	Eerste voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met 25% (1800 mg/m ²)
	Tweede voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 43 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met nog eens 25% (1350 mg/m ²)
	Derde voorval	Stoppen met de behandeling
Anafylactische reactie	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling

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

² 2 Asthenie en anorexie zijn uitgesloten; bij asthenie en bij anorexie graad 3 is geen dosisaanpassing nodig

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV voor toxiciteiten graad 3 tot 4 bij patiënten die homozygoot voor UGT1A1*28 zijn

Graad van toxiciteit (waarde) volgens NCI CTCAE v 4.0¹	Aanpassing van ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (voor patiënten die homozygoot voor UGT1A1*28 zijn zonder eerdere verhoging³ naar 70 mg/m²)	
Bijwerkingen² graad 3 of 4	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer de bijwerking afneemt tot ≤ graad 1	
	Eerste voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 43 mg/m ² 5-FU dosisaanpassing zoals in tabel 1
	Tweede voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 35 mg/m ² 5-FU dosisaanpassing zoals in tabel 1
	Derde voorval	Stoppen met de behandeling

³ NCI CTCAE versie 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.0

⁴ Asthenie en anorexie zijn uitgesloten; bij asthenie en bij anorexie graad 3 is geen dosisaanpassing nodig

⁵ Indien bij verhoging van de dosis ONIVYDE pegylated liposomal naar 70 mg/m² het middel in daaropvolgende cycli wordt verdragen, dienen de aanbevolen dosiswijzigingen conform Tabel 1 te zijn.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Met ONIVYDE pegylated liposomal is geen specifiek onderzoek naar leverfunctiestoornissen uitgevoerd. Het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal dient te worden vermeden bij patiënten met een waarde voor bilirubine > 2,0 mg/dl, of voor aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) > 2,5 maal de bovengrens van normaal of > 5 maal de bovengrens van normaal indien er een levermetastase aanwezig is (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Met ONIVYDE pegylated liposomal is geen specifiek onderzoek naar nierfunctiestoornissen uitgevoerd. Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min).

Ouderen

Eenenveertig procent (41%) van de patiënten die in het kader van het klinisch programma met ONIVYDE pegylated liposomal werden behandeld, was \geq 65 jaar. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ONIVYDE pegylated liposomal bij kinderen en adolescenten in de leeftijd \leq 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

ONIVYDE pegylated liposomal is bestemd voor intraveneus gebruik. Het concentraat dient vóór toediening te worden verdund en dient in 90 minuten te worden gegeven als intraveneuze infusie. Voor meer informatie, zie rubriek 6.6.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

ONIVYDE pegylated liposomal is een cytotoxisch geneesmiddel. Het verdient aanbeveling om tijdens het gebruik of de toediening van ONIVYDE pegylated liposomal handschoenen, een bril en beschermende kleding te dragen. Zwangere personeelsleden mogen ONIVYDE pegylated liposomal niet hanteren.

4.3 Contra-indicaties

Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor irinotecan of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

ONIVYDE pegylated liposomal is een liposomale vorm van irinotecan met andere farmacokinetische eigenschappen dan niet-liposomaal irinotecan. De dosisconcentratie en -sterkte zijn anders dan bij niet-liposomaal irinotecan.

ONIVYDE pegylated liposomal is niet equivalent aan andere niet-liposomale vormen van irinotecan en mag hiermee niet worden verwisseld.

Bij het beperkte aantal patiënten dat eerder is blootgesteld aan niet-liposomaal irinotecan, is geen gunstig effect van ONIVYDE pegylated liposomal aangetoond.

Myelosuppressie/neutropenie

Het verdient aanbeveling om gedurende de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal een volledige bloedceltelling bij te houden. Patiënten dienen het risico op neutropenie en de betekenis van koorts te kennen. De mediane tijd tot nadir voor neutropenie

≥ graad 3 is 23 dagen (bereik: 8-104 dagen) na de eerste dosis van de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal. Febriële neutropenie (lichaamstemperatuur > 38°C en neutrofielentelling ≤ 1000 cellen/mm³) dient met spoed in het ziekenhuis te worden behandeld met intraveneuze breedspectrumantibiotica. Het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal dient te worden gestaakt indien zich neutropene koorts voordoet of indien de absolute neutrofielentelling lager is dan 1500 cellen/mm³. Bij patiënten met gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom die met ONIVYDE pegylated liposomal werden behandeld, is sepsis met neutropene koorts en dientengevolge septische shock met fatale afloop waargenomen.

Bij patiënten bij wie zich ernstige hematologische voorvallen voordeden, verdient het de voorkeur om de dosis te verlagen of met de behandeling te stoppen (zie rubriek 4.2). Patiënten met ernstig beenmergfalen mogen niet met ONIVYDE pegylated liposomal worden behandeld.

Een voorgeschiedenis van eerdere abdominale bestraling verhoogt het risico op ernstige neutropenie en febriële neutropenie na behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal. Het verdient aanbeveling om nauwlettend bloedtellingen uit te voeren en het gebruik van myeloïde groeifactoren dient te worden overwogen bij patiënten met een voorgeschiedenis van abdominale bestraling. Er dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij patiënten die gelijktijdig ONIVYDE pegylated liposomal krijgen toegediend en worden bestraald.

Patiënten bij wie de glucuronidatie van bilirubine gebrekkig verloopt, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert, hebben mogelijk een grotere kans op myelosuppressie wanneer zij ONIVYDE pegylated liposomal toegediend krijgen.

Vergeleken met Kaukasische patiënten hebben Aziatische patiënten een hoger risico op ernstige en febriële neutropenie na behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Immunosuppressieve effecten en vaccins

De toediening van levende of levende verzwakte vaccins aan patiënten die immuungecompromitteerd zijn door chemotherapeutica, zoals ONIVYDE pegylated liposomal, kan leiden tot ernstige of fatale infecties; derhalve dient vaccinatie met een levend vaccin te worden vermeden. Dode of geïnactiveerde vaccins mogen worden toegediend; de reactie op dergelijke vaccins kan echter minder sterk zijn.

Interacties met sterke CYP3A4-inductoren

ONIVYDE pegylated liposomal mag niet worden toegediend met sterke CYP3A4-enzyminductoren zoals anticonvulsiva (fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine), rifampicine, rifabutine en sint-janskruid, tenzij er geen andere behandelmogelijkheden zijn. De juiste aanvangsdosis voor patiënten die dergelijke anticonvulsiva of andere sterke inductoren gebruiken, is niet vastgesteld. Er dient te worden overwogen om deze ten minste 2 weken voor aanvang van de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal te vervangen door niet-enzyminducerende behandelingen (zie rubriek 4.5).

Interacties met sterke CYP3A4-remmers of sterke UGT1A1-remmers

ONIVYDE pegylated liposomal mag niet worden toegediend met sterke CYP3A4-enzymremmers (bijvoorbeeld grapefruitsap, claritromycine, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Met het gebruik van sterke CYP3A4-remmers dient ten minste 1 week voor aanvang van de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal te worden gestopt.

ONIVYDE pegylated liposomal mag niet worden toegediend met sterke UGT1A-remmers (bijvoorbeeld atazanavir, gemfibrozil, indinavir), tenzij er geen andere behandelmogelijkheden zijn.

Diarree

Diarree kan vroeg (begin \leq 24 uur na aanvang van het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal) of laat ($>$ 24 uur) optreden (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met vroege diarree dient therapeutische en profylactische atropine te worden overwogen, tenzij deze gecontra-indiceerd is. Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van het risico op verlate diarree, die een verzwakkend effect kan hebben en – in zeldzame gevallen – levensbedreigend kan zijn doordat een aanhoudend dunne of waterdunne stoelgang kan leiden tot dehydratie, verstoorde elektrolytenhuishouding, colitis, gastro-intestinale ulceratie, infectie of sepsis.

Zodra de eerste niet-ingedikte stoelgang zich voordoet, dient de patiënt te beginnen met het drinken van grote hoeveelheden dranken met elektrolyten. De patiënt dient loperamide (of een equivalent) voorhanden te hebben voor de behandeling van late diarree. Een behandeling met loperamide dient te worden ingesteld zodra er sprake is van ongevormde of dunne stoelgang of zodra de darmbewegingen frequenter zijn dan normaal. Loperamide dient te worden gegeven totdat de patiënt ten minste 12 uur lang geen diarree meer heeft gehad.

Indien diarree blijft optreden terwijl de patiënt al meer dan 24 uur loperamide gebruikt, dient extra ondersteuning met orale antibiotica (bijvoorbeeld fluoroquinolon gedurende 7 dagen) te worden overwogen. Loperamide mag niet langer dan 48 opeenvolgende uren worden gebruikt vanwege risico op paralytische ileus. Indien diarree langer dan 48 uur aanhoudt, dient te worden gestopt met het gebruik van loperamide, dient de concentratie elektrolyten in lichaamsvloeistoffen te worden gecontroleerd en vervangen, en dient de ondersteuning met antibiotica te worden voortgezet totdat de begeleidende symptomen verdwenen zijn.

De behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal dient te worden uitgesteld totdat de diarree afneemt tot \leq graad 1 (2 à 3 extra stoelgangen per dag, vergeleken met de frequentie vóór de behandeling). ONIVYDE pegylated liposomal mag niet worden toegediend aan patiënten met darmobstructie en chronische inflammatoire darmziekte, totdat deze verdwenen is.

Na diarree graad 3 of 4 dient de volgende dosis ONIVYDE pegylated liposomal te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

Cholinerge reacties

Vroeg optredende diarree kan gepaard gaan met cholinerge symptomen zoals rhinitis, verhoogde speekselvloed, overmatig blozen, diaforese, bradycardie, miose en hyperperistaltiek. Bij cholinerge symptomen dient atropine te worden toegediend.

Acute infusiereacties en gerelateerde reacties

De infusiereacties die werden gemeld bij patiënten die met ONIVYDE pegylated liposomal werden behandeld, bestonden voornamelijk uit rash, urticaria, periorbitaal oedeem of pruritus. Nieuwe voorvallen (allemaal graad 1 of graad 2) deden zich over het algemeen vroeg tijdens de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal voor; bij slechts 2 op de 10 patiënten deden de voorvallen zich voor na de vijfde dosis. Er kunnen zich overgevoeligheidsreacties voordoen, waaronder een acute infusiereactie. Bij ernstige overgevoeligheidsreacties dient te worden gestopt met het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal.

Eerdere Whipple-procedure

Patiënten met een voorgeschiedenis van een Whipple-procedure hebben een grotere kans op ernstige infecties na het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-FU en Leucovorine (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen op infectieverschijnselen te worden gecontroleerd.

Vaatstoornissen

ONIVYDE pegylated liposomal is in verband gebracht met trombo-embolische voorvallen zoals longembolie, veneuze trombose en arteriële trombo-embolie. Er dient een grondige medische voorgeschiedenis te worden opgenomen om patiënten met meerdere risicofactoren naast het onderliggende neoplasma te identificeren. Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van de tekenen en symptomen van trombo-embolie en geadviseerd te worden om onmiddellijk contact op te nemen met hun arts of verpleegkundige in het geval zulke tekenen of symptomen optreden.

Longvergiftiging

Interstitiële longziekte (ILD)-achtige voorvallen met fatale gevolgen hebben zich voorgedaan bij patiënten die niet-liposomaal irinotecan toegediend kregen. Er zijn geen gevallen van ILD-achtige voorvallen gemeld bij behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal tijdens klinische onderzoeken. Tot de risicofactoren behoren bestaande longziekten, het gebruik van pneumotoxische geneesmiddelen, koloniestimulerende factoren of eerder bestraald zijn. Patiënten met risicofactoren dienen voor en tijdens de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal nauwlettend te worden gecontroleerd op ademhalings symptomen. Bij een klein percentage van de patiënten die waren ingeschreven voor een klinisch onderzoek met irinotecan, werd bij röntgenonderzoek van de thorax een reticulo-nodulair patroon waargenomen. Bij nieuwe of progressieve dyspneu, hoesten en koorts dient de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal te worden onderbroken, in afwachting van diagnostische evaluatie. Bij patiënten met een bevestigde diagnose van ILD dient de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal te worden gestaakt.

Leverfunctiestoornis

Patiënten met hyperbilirubinemie hadden hogere concentraties voor totaal SN-38 (zie rubriek 5.2). Derhalve is het risico op neutropenie verhoogd. De volledige bloedtelling dient regelmatig te worden bepaald bij patiënten met totaal bilirubine 1,0-2,0 mg/dl. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een leverfunctiestoornis (bilirubine > 2 maal bovengrens van normaal (ULN); transaminasen > 5 maal ULN). Voorzichtigheid is geboden wanneer ONIVYDE pegylated liposomal wordt gegeven in combinatie met andere hepatotoxische geneesmiddelen, met name bij patiënten met een reeds afgenomen leverfunctie.

Nierfunctiestoornis

Er is niet vastgesteld hoe ONIVYDE pegylated liposomal dient te worden gebruikt bij patiënten met een significante nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Patiënten met ondergewicht (Quetelet-index < 18,5 kg/m²)

Tijdens het klinisch onderzoek naar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV deden zich bij 5 van de 8 patiënten met ondergewicht bijwerkingen graad 3 of 4 voor, meestal myelosuppressie, terwijl bij 7 van de 8 patiënten een dosisaanpassing nodig was, zoals dosisuitstel, dosisverlaging of stoppen met de dosis. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal bij patiënten met een Quetelet-index < 18,5 kg/m².

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 33,1 mg natrium per injectieflacon, wat overeenkomt met 1,65% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Naar informatie over geneesmiddelinteracties met ONIVYDE pegylated liposomal wordt verwezen in gepubliceerde wetenschappelijke literatuur voor niet-liposomaal irinotecan.

Interactie met betrekking tot het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal

Sterke CYP3A4-inductoren

Bij patiënten die tegelijkertijd niet-liposomaal irinotecan en de CYP3A4-enzyminducerende anticonvulsiva fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine krijgen, is de blootstelling aan irinotecan sterk verminderd (vermindering van AUC met 12% met sint-janskruid, 57%-79% met fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine) en SN-38 (vermindering van AUC met 42% bij combinatie met sint-janskruid, 36%-92% bij combinatie met fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine). Derhalve kan de gelijktijdige toediening van ONIVYDE pegylated liposomal met inductoren van CYP3A4 de systemische blootstelling van ONIVYDE pegylated liposomal verminderen.

Sterke CYP3A4-remmers en UGT1A1-remmers

Bij patiënten die tegelijkertijd niet-liposomaal irinotecan en ketoconazol, een CYP3A4- en UGT1A1-remmer krijgen, is de blootstelling aan SN-38 109% groter. Derhalve kan de gelijktijdige toediening van ONIVYDE pegylated liposomal met andere remmers van CYP3A4 (bijvoorbeeld grapefruitsap, claritromycine, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) de systemische blootstelling van ONIVYDE pegylated liposomal vergroten. Gezien de geneesmiddelinteractie van niet-liposomaal irinotecan en ketoconazol kan de gelijktijdige toediening van ONIVYDE pegylated liposomal met andere remmers van UGT1A1 (bijvoorbeeld atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) de systemische blootstelling van ONIVYDE pegylated liposomal ook vergroten.

Bij gelijktijdige toediening van ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV veranderen de farmacokinetische eigenschappen van ONIVYDE pegylated liposomal niet, uitgaande van de farmacokinetische populatieanalyse.

Er is geen interactie van ONIVYDE pegylated liposomal met andere geneesmiddelen bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/contraceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen gedurende de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal en 1 maand daarna effectieve contraconceptie te gebruiken. Mannen dienen gedurende de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal en in de 4 maanden daarna condooms te gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal bij zwangere vrouwen. ONIVYDE pegylated liposomal kan bij toediening aan zwangere vrouwen schadelijk zijn voor de foetus, aangezien de werkzame stof irinotecan embryotoxisch en teratogeen is gebleken bij dieren (zie rubriek 5.3). Uitgaande van de resultaten van dieronderzoeken en het werkingsmechanisme van irinotecan, mag ONIVYDE pegylated liposomal derhalve niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met liposomaal irinotecan noodzakelijk maakt. Indien ONIVYDE pegylated liposomal tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of indien de patiënt tijdens de behandeling zwanger wordt, dient de patiënt op de hoogte te worden gesteld van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ONIVYDE pegylated liposomal dan wel metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van ONIVYDE pegylated liposomal bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, is ONIVYDE pegylated liposomal gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3). Tot één maand na de laatste dosis mag de patiënt geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van ONIVYDE pegylated liposomal op de menselijke vruchtbaarheid. Gebleken is dat niet-liposomaal irinotecan bij dieren atrofie van zowel de mannelijke als de vrouwelijke voortplantingsorganen veroorzaakte na meerdere dagelijkse doses irinotecan (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ONIVYDE pegylated liposomal heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gedurende de behandeling dient de patiënt voorzichtigheid te betrachten tijdens het rijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De onderstaande bijwerkingen, die mogelijk, dan wel waarschijnlijk, verband houden met de toediening van ONIVYDE pegylated liposomal, werden gemeld bij 264 patiënten met gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom, van wie 147 patiënten ONIVYDE pegylated liposomal kregen als monotherapie (100 mg/m²) en 117 patiënten ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) in combinatie met 5-FU/LV.

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 20\%$) van ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV waren: diarree, nausea, braken, verminderde eetlust, neutropenie, vermoeidheid, asthenie, anemie, stomatitis en pyrexie. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) van de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal waren diarree, braken, febriele neutropenie, nausea, pyrexie, sepsis, dehydratie, septische shock, pneumonie, acuut nierfalen en trombocytopenie.

De percentages bijwerkingen die leidden tot het staken van de behandeling waren 11% voor de ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-arm en 12% voor de monotherapiearm.

De vaakst gemelde bijwerkingen die leidden tot het staken van de behandeling waren infectie en diarree voor de ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-arm en braken en diarree voor de monotherapiearm.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die zich kunnen voordoen tijdens de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal zijn hieronder weergegeven, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie (tabel 3). Binnen elke systeem/orgaanklasse en frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst. De frequentie categorieën die voor bijwerkingen worden gebruikt, zijn: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).**

Tabel 3: Bijwerkingen die zijn gemeld bij behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal tijdens het klinisch onderzoek NAPOLI-1

MedDRA* systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak:</i> septische shock, sepsis, pneumonie, febriele neutropenie, gastro-enteritis, orale candidiasis <i>Soms:</i> galblaasepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie <i>Vaak:</i> lymfopenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Soms:</i> overgevoeligheid

MedDRA* systeem/orgaanklasse	Frequentie van bijwerking**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<u>Zeerv vaak:</u> hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, dehydratie, verminderde eetlust <u>Vaak:</u> hypoglykemie, hyponatriëmie, hypofosfatemie
Psychische stoornissen	<u>Vaak:</u> insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Zeerv vaak:</u> duizeligheid <u>Vaak:</u> cholinerg syndroom, dysgeusie
Hartaandoeningen	<u>Vaak:</u> hypotensie
Bloedvataandoeningen	<u>Vaak:</u> longembolie, embolie, diepe veneuze trombose <u>Soms:</u> trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<u>Vaak:</u> dyspneu, dysfonie <u>Soms:</u> hypoxie
Maag-darmstelselaandoeningen	<u>Zeerv vaak:</u> diarree, braken, nausea, abdominale pijn, stomatitis <u>Vaak:</u> colitis, hemorroïden <u>Soms:</u> oesofagitis, proctitis
Lever- en galaandoeningen	<u>Vaak:</u> hypoalbuminemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Zeerv vaak:</u> alopecia <u>Soms:</u> maculopapuleuze rash, nagelverkleuring
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Vaak:</u> acuut nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Zeerv vaak:</u> pyrexie, perifeer oedeem, slijmvliesontsteking, vermoeidheid, asthenie <u>Vaak:</u> infusiegerelateerde reactie, oedeem
Onderzoeken	<u>Zeerv vaak:</u> gewichtsvermindering <u>Vaak:</u> verhoogde bilirubine, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde internationale genormaliseerde ratio

* MedDRA versie 14.1

** Welke bijwerkingen zelden voorkomen, kan niet worden geschat op basis van het NAPOLI-1-onderzoek vanwege de geringe steekproefgrootte

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens het klinisch onderzoek NAPOLI-1:

Myelosuppressie

Myelosuppressie (neutropenie/leukopenie, trombocytopenie en anemie) kwam vaker voor in de arm met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV dan in de controlearm met 5-FU/LV.

Neutropenie/leukopenie

Neutropenie/leukopenie was de meest opvallende relevante hematologische toxiciteit. Neutropenie graad 3 of hoger kwam vaker voor bij patiënten die werden behandeld met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4%) dan bij patiënten die werden behandeld met 5-FU/LV (1,5%).

Neutropene koorts/sepsis kwam vaker voor in de arm die de combinatie ONIVYDE pegylated

liposomal+5-FU/LV kreeg (bij 4 patiënten, oftewel 3,4%) dan in de controlearm die 5-FU/LV kreeg (bij 1 patiënt, oftewel 0,7%).

Trombocytopenie

Trombocytopenie graad 3 of hoger deed zich voor bij 2,6% van de patiënten die werden behandeld met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV en bij 0% van de patiënten die werden behandeld met 5-FU/LV.

Anemie

Anemie graad 3 of hoger deed zich voor bij 10,3% van de patiënten die werden behandeld met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV en bij 6,7% van de patiënten die werden behandeld met 5-FU/LV.

Acuut nierfalen

Een nierfunctiestoornis en acuut nierfalen zijn vastgesteld, doorgaans bij patiënten bij wie zich volumedepletie voordoet ten gevolge van nausea/braken en/of diarree. Acuut nierfalen werd gemeld bij 6 van de 117 patiënten (5,1%) in de arm met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, bij 10 van de 147 (6,8%) in de arm met ONIVYDE pegylated liposomal als monotherapie en bij 6 van de 134 patiënten (4,5%) in de arm met 5-FU/LV.

Diarree en gerelateerde bijwerkingen

Diarree is een zeer vaak voorkomende bijwerking die kan leiden tot colitis, ileus, gastro-enteritis, vermoeidheid, dehydratie, gewichtsverlies, renale toxiciteit, hyponatriëmie en hypokaliëmie. Een nierfunctiestoornis en acuut nierfalen zijn vastgesteld, doorgaans bij patiënten bij wie zich volumedepletie heeft voorgedaan ten gevolge van ernstig braken en/of diarree. Tijdens het klinisch onderzoek kwam diarree graad 3 of 4 voor bij 15 van de 117 patiënten (12,8%) die ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV kregen. Bij patiënten die late diarree kregen, was de mediane tijd tot de aanvang van late diarree 8 dagen, gerekend vanaf de vorige dosis ONIVYDE pegylated liposomal. Vroege diarree, doorgaans beginnend \leq 24 uur na toediening van de dosis, kan zich voordoen en is gewoonlijk van voorbijgaande aard. Vroege diarree kan ook vergezeld gaan van cholinerge symptomen zoals rhinitis, verhoogde speekselvloed, overmatig blozen, diaforese, bradycardie, miose en hyperperistaltiek die buikkrampen kan veroorzaken. Tijdens het klinisch onderzoek deed vroege diarree zich voor bij 35 patiënten (29,9%) en deden cholinerge voorvallen zich voor bij 4 patiënten (3,4%) die ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV kregen.

Bij diarree graad 2 tot 4 mag geen ONIVYDE pegylated liposomal meer worden toegediend en dient een diarreebehandeling te worden gegeven. Nadat de diarree is afgenomen tot graad 1, dient het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal te worden hervat in een verlaagde dosis (zie rubriek 4.2).

Infusiereactie

Acute infusiereacties werden gemeld bij 8 van de 117 patiënten (6,8%) in de arm met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, bij 3 van de 147 patiënten (2,0%) in de arm met ONIVYDE pegylated liposomal als monotherapie en bij 8 van de 134 patiënten (6,0%) in de arm met 5-FU/LV.

Andere speciale populaties

Ouderen

Over het geheel genomen werden er wat veiligheid of werkzaamheid betreft geen grote klinische verschillen gemeld tussen patiënten \geq 65 jaar en patiënten $<$ 65 jaar, hoewel er in de eerstgenoemde groep bij behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV tijdens het NAPOLI-1-onderzoek vaker met de behandeling werd gestopt (14,8% t.o.v. 7,9%) en in sommige gevallen de bijwerkingen niet verdwenen. Bijwerkingen graad 3 of hoger en ernstige door de behandeling veroorzaakte bijwerkingen kwamen vaker voor bij patiënten $<$ 65 jaar (84,1% en 50,8%) dan bij patiënten \geq 65 jaar (68,5% en 44,4%). Bij patiënten $>$ 75 jaar (n=12) daarentegen was vaker sprake van ernstige bijwerkingen, dosisuitstel, dosisverlaging en staking van de behandeling dan bij patiënten \leq 75 jaar (n=105) bij behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV tijdens het onderzoek naar pancreasadenocarcinoom.

Aziatische populatie

Vergeleken met Kaukasische patiënten werd bij Aziatische patiënten een lagere incidentie van diarree gezien (14 van de 73 Kaukasische patiënten (19,2%) had diarree graad 3 of hoger en 1 van de 33 Aziatische patiënten (3,3%) had diarree graad 3 of hoger), maar een hogere incidentie en ernst van neutropenie. Wat betreft patiënten die ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV kregen, was de incidentie van neutropenie graad 3 of hoger bij Aziatische patiënten hoger (18 van de 33, oftewel 55%) dan bij Kaukasische patiënten (13 van de 73, oftewel 18%). Neutropene koorts/neutropenische sepsis werd gemeld bij 6% van de Aziatische patiënten en bij 1% van de Kaukasische patiënten. Dit is consistent met de farmacokinetische populatieanalyse waaruit bij Aziaten een lagere blootstelling aan irinotecan bleek en een hogere blootstelling aan de actieve metaboliet SN-38 dan bij Kaukasische patiënten.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Tijdens klinische onderzoeken met niet-liposomaal irinotecan dat volgens een wekelijks doseringsschema werd toegediend, hadden patiënten met matig verhoogde totaalbilirubine in serum bij baseline (1,0 à 2,0 mg/dl) een significant grotere kans op neutropenie graad 3 of 4 tijdens de eerste cyclus dan patiënten met bilirubinespiegels lager dan 1,0 mg/dl.

Patiënten die eerder een Whipple-procedure hebben ondergaan

Tijdens het klinisch onderzoek naar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV hadden patiënten die eerder een Whipple-procedure hadden ondergaan, een grotere kans op ernstige infecties na behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (9 van de 29, oftewel 30%) dan patiënten die een dergelijke operatie niet hadden ondergaan (11 van de 88, oftewel 12,5%).

Patiënten met het UGT1A1-allel

Personen die 7/7 homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel, hebben een verhoogde kans op neutropenie veroorzaakt door niet-liposomaal irinotecan. Tijdens het klinisch onderzoek naar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, was de frequentie van neutropenie graad 3 of hoger bij deze patiënten (2 van de 7, oftewel 28,6%) vergelijkbaar met de frequentie bij patiënten die niet homozygoot voor het UGT1A1*28-allel waren en een aanvangsdosis ONIVYDE pegylated liposomal van 70 mg/m² kregen (30 van de 110, oftewel 27,3%) (zie rubriek 5.1).

Patiënten met ondergewicht (Quetelet-index < 18,5 kg/m²)

Tijdens het klinisch onderzoek naar ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV deed zich bij 5 van de 8 patiënten met ondergewicht een bijwerking graad 3 of 4 voor, meestal myelosuppressie, terwijl bij 7 van de 8 patiënten een dosisaanpassing nodig was, zoals dosisuitstel, dosisverlaging of stoppen met de dosis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Tijdens klinische onderzoeken werd ONIVYDE pegylated liposomal in doses van maximaal 210 mg/m² toegediend aan patiënten met diverse vormen van kanker. De bijwerkingen bij deze patiënten waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gemeld bij de aanbevolen dosis en het aanbevolen behandelingschema.

Er zijn gevallen gemeld van overdosering met niet-liposomaal irinotecan in doses tot maximaal circa tweemaal de aanbevolen therapeutische dosis irinotecan, die dodelijk kan zijn. De belangrijkste bijwerkingen die werden gemeld, waren ernstige neutropenie en ernstige diarree.

Er is geen antidotum bekend tegen overdosering van ONIVYDE pegylated liposomal. Er dient maximale ondersteunende zorg te worden gegeven om dehydratie ten gevolge van diarree te voorkomen en eventuele infectieuze complicaties te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: topo-isomerase-I-remmers. ATC-code: L01CE02

Werkingsmechanisme

De werkzame stof in ONIVYDE pegylated liposomal is irinotecan (topo-isomerase-I-remmer), omhuld door een lipide dubbellaagig blaasje of liposoom.

Irinotecan is een camptothecin-derivaat. Camptothecines fungeren als specifieke remmers van het enzym DNA-topo-isomerase I. Irinotecan en zijn actieve metaboliet SN-38 binden zich reversibel aan het topo-isomerase I-DNA-complex en veroorzaken laesies in enkelstrengs DNA die de replicatievork van het DNA blokkeren en verantwoordelijk zijn voor de cytotoxiciteit. Irinotecan wordt door carboxylesterase gemetaboliseerd tot SN-38. SN-38 is ongeveer 1000 maal krachtiger dan irinotecan als remmer van topo-isomerase I dat gezuiverd is van tumorcellijnen bij zowel mensen als knaagdieren.

Farmacodynamische effecten

In diersmodellen is aangetoond dat ONIVYDE pegylated liposomal de plasmaconcentraties van irinotecan vergroot en de blootstelling aan de actieve metaboliet SN-38 op de plaats van de tumor verlengt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van ONIVYDE pegylated liposomal zijn onderzocht tijdens een multinationaal, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd klinisch onderzoek (NAPOLI-1) waarbij twee behandelingsschema's werden getest voor patiënten met gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom bij wie sprake was van gedocumenteerde ziekteprogressie na gemcitabine of een behandeling waarvan gemcitabine deel uitmaakte. Het onderzoek was bedoeld om de klinische werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van ONIVYDE pegylated liposomal als monotherapie of ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV ten opzichte van een actieve controlearm met 5-FU/LV.

Patiënten aan wie na randomisatie ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV werd toegewezen, kregen om de twee weken in 90 minuten een dosis ONIVYDE pegylated liposomal van 70 mg/m² als intraveneuze infusie toegediend, gevolgd door intraveneuze toediening in 30 minuten van 400 mg/m² LV, gevolgd door intraveneuze toediening in 46 uur van 2400 mg/m² 5-FU. Patiënten die homozygoot waren voor het UGT1A1*28-allel, kregen een lagere aanvangsdosis ONIVYDE pegylated liposomal (zie rubriek 4.2). Patiënten aan wie na randomisatie 5-FU/LV werd toegewezen, kregen op dag 1, 8, 15 en 22 van een zesweekse cyclus in 30 minuten intraveneus 200 mg/m² Leucovorine toegediend, gevolgd door intraveneuze toediening in 24 uur van 2000 mg/m² 5-FU. Patiënten aan wie na randomisatie ONIVYDE pegylated liposomal als monotherapie werd toegewezen, kregen om de 3 weken in 90 minuten 100 mg/m² toegediend als intraveneuze infusie.

De voornaamste geschiktheidscriteria voor patiënten met gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom in het klinisch onderzoek NAPOLI-1 waren een Karnofsky-score ≥ 70 , normale bilirubinespiegel, transaminasespiegels $\leq 2,5$ maal ULN of ≤ 5 maal ULN voor patiënten met levermetastasen, en albumine $\geq 3,0$ g/dl.

In totaal werden 417 patiënten gerandomiseerd in de arm met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N=117), de arm met ONIVYDE pegylated liposomal als monotherapie (N=151) en de arm met 5-FU/LV (N=149). De demografische kenmerken en de kenmerken van de aandoening bij registratie waren evenwichtig verdeeld over de onderzoeksarmen.

In de *intent-to-treat* populatie (allen gerandomiseerd) was de mediane leeftijd 63 jaar (bereik: 31-87 jaar), 57% was van het mannelijke geslacht, 61% was Kaukasisch en 33% was Aziatisch. De gemiddelde albuminespiegel bij baseline was 3,6 g/dl en de Karnofsky-score bij baseline was 90-100 bij 55% van de patiënten. De volgende ziektekenmerken waren geïnccludeerd: 68% van de patiënten had levermetastasen en 31% longmetastasen; 12% van de patiënten had geen eerdere metastasebehandelingen gevolgd, 56% van de patiënten had 1 eerdere metastasebehandeling gevolgd en 32% van de patiënten had 2 of meer eerdere metastasebehandelingen gevolgd.

De patiënten kregen de behandeling tot ziekteprogressie of onhandelbare toxiciteit. De primaire uitkomstmaat was algehele overleving. Aanvullende uitkomstmaten waren progressievrije overleving en objectief responspercentage (ORP). De resultaten zijn opgenomen in tabel 4. De algehele overleving wordt verduidelijkt in afbeelding 1.

Tabel 4 Werkzaamheidsresultaten van het klinisch onderzoek NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Algehele overleving¹		
Aantal sterfgevallen, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediane algehele overleving (maanden)	6,1	4,2
(95%-BI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Risicopercentage (95%-BI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-waarde ⁴	0,0122	
Progressievrije overleving^{1,2}		
Dood of progressie, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediane progressievrije overleving (maanden)	3,1	1,5
(95%-BI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Risicopercentage (95%-BI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-waarde ⁴	0,0001	
Objectief responspercentage²		
N	19	1
ORP (%)	16,2	0,8
95%-BI van percentage ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Percentageverschil (95%-BI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p-waarde ⁶	< 0,0001	

¹ Mediaan is de Kaplan-Meier-schatting voor de mediane overlevingstijd

² Volgens RECIST-richtlijnen, versie 1.1.

³ Cox-modelanalyse

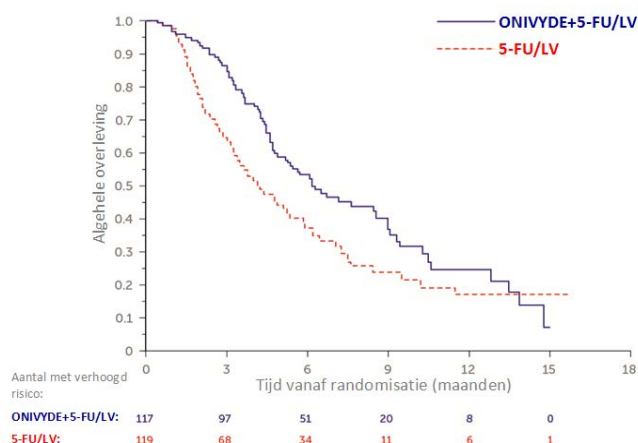
⁴ Niet-gestratificeerde logrank-toets

⁵ Gebaseerd op normale benadering

⁶ Fishers exacte toets

Afkortingen: 5-FU/LV=5-fluorouracil/Leucovorine; BI=betrouwbaarheidsinterval

Afbeelding 1: Algehele overleving



Bij het beperkte aantal patiënten dat eerder is blootgesteld aan niet-liposomaal irinotecan, is geen gunstig effect van ONIVYDE pegylated liposomal aangetoond.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ONIVYDE pegylated liposomal in alle subgroepen van pediatrische patiënten met pancreasadenocarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De liposomenomhulling van irinotecan verlengt de circulatie en beperkt de distributie ten opzichte van niet-liposomaal irinotecan.

De plasmafarmacokinetiek van totaal irinotecan en totaal SN-38 werd geëvalueerd bij kankerpatiënten die ONIVYDE pegylated liposomal kregen, als monotherapie of als onderdeel van combinatiechemotherapie, in doses tussen 50 en 155 mg/m². De farmacokinetische parameters van totaal irinotecan en SN-38-analyten na de toediening van 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Overzicht van gemiddeld (\pm standaarddeviatie) totaal irinotecan en totaal SN-38

Analyt	Farmacokinetische parameters	Eenheid	Meetkundig gemiddelde ONIVYDE pegylated liposomal (95%-BI) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Gemiddelde niet-liposomaal irinotecan (SD) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Totaal irinotecan	AUC	u ng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C _{max}	ng/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Klaring	l/u/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effectief	u	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Totaal SN-38	AUC	u ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} effectief	u	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD= standaarddeviatie

AUC= oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (geëxtrapoleerd naar oneindig voor ONIVYDE pegylated liposomal en AUC_{24h} voor niet-liposomaal irinotecan)

C_{max}= maximale plasmaconcentratie

t_{1/2} effectief= effectieve halfwaardetijden

^aDe waarden zijn geschat op basis van de farmacokinetische populatieanalyse

^bN=353 verwijst naar alle personen die zijn opgenomen in de farmacokinetische populatieanalyse

^cDe waarden zijn afkomstig uit gepubliceerde gegevens [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distributie

Uit directe meting van liposomaal irinotecan blijkt dat 95% van het irinotecan tijdens de circulatie in de omhulling blijft. Niet-liposomaal irinotecan vertoont een groot distributievolume (138 l/m²). Het distributievolume van ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² was 2,6 l/m², hetgeen erop duidt dat ONIVYDE pegylated liposomal grotendeels in vasculaire vloeistof blijft.

De plasma-eiwitbinding van ONIVYDE pegylated liposomal is verwaarloosbaar klein (< 0,44% van totaal irinotecan in ONIVYDE pegylated liposomal). De plasma-eiwitbinding van niet-liposomaal irinotecan is matig (30% tot 68%) en SN-38 bindt zich in hoge mate aan menselijke plasma-eiwitten (circa 95%).

Biotransformatie

Irinotecan dat vrijkomt uit de liposomenomhulling, volgt een vergelijkbare metabole route als gemeld bij niet-liposomaal irinotecan.

De metabole omzetting van irinotecan naar de actieve metaboliet SN-38 wordt gemedieerd door carboxylesterase-enzymen. *In-vitro*-onderzoeken wijzen erop dat irinotecan, SN-38 en een andere metaboliet, aminopentane carboxylering (*aminopentane carboxylic acid*, APC), cytochroom P-450-isozyemen niet remmen. SN-38 wordt vervolgens hoofdzakelijk door het enzym UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) geconjugeerd tot een glucuronidemetaboliet. Het effect van UGT1A1 is verminderd bij personen met genetische polymorfismen die leiden tot verminderde enzymactiviteit zoals het polymorfisme UGT1A1*28. In de farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten met ONIVYDE pegylated liposomal aan de hand van de resultaten van een subset met UGT1A1*28-genotype-onderzoek, waarbij aanpassingen werden gedaan voor de lagere dosis die werd

toegediend aan patiënten die homozygoot waren voor het UGT1A1*28-allel, hadden patiënten, zowel homozygoot (N=14) als niet-homozygoot (N=244) voor dit allel, gemiddelde 'steady state'-concentraties totale SN-38 van respectievelijk 1,06 en 0,95 ng/ml.

Eliminatie

De dispositie van ONIVYDE pegylylated liposomal en niet-liposomaal irinotecan bij mensen is nog niet volledig opgehelderd.

De uitscheiding in de urine van niet-liposomaal irinotecan is 11% tot 20%; SN-38 < 1%; en SN-38-glucuronide 3%. De cumulatieve uitscheiding in gal en urine van irinotecan en zijn metabolieten (SN-38 en SN-38-glucuronide) gedurende een periode van 48 uur na toediening van niet-liposomaal irinotecan bij twee patiënten liep uiteen van circa 25% (100 mg/m²) tot 50% (300 mg/m²).

Nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In een farmacokinetische populatieanalyse had een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis geen invloed op de blootstelling van totaal SN-38 na aanpassing voor lichaamsoppervlak (BSA). In de analyse waren 68 patiënten opgenomen met een matig ernstige nierfunctiestoornis (CLcr 30-59 ml/min), 147 patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (CLcr 60-89 ml/min) en 135 patiënten met een normale nierfunctie (CLcr > 90 ml/min). Er waren onvoldoende gegevens over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min) om de invloed ervan op de farmacokinetiek te kunnen beoordelen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In een farmacokinetische populatieanalyse hadden patiënten met totale bilirubinespiegels van 1 à 2 mg/dl bij baseline (n=19) gemiddelde 'steady state'-spiegels voor totaal SN-38 die met 37% (respectievelijk 0,98 [95%-BI: 0,94-1,02] en 1,29 [95%-BI: 1,11-1,5] ng/ml) verhoogd waren ten opzichte van patiënten met bilirubinespiegels bij baseline van < 1 mg/dl (n=329); er bestond echter geen effect van verhoogde ALAT/ASAT-spiegels op totale SN-38-spiegels. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met totaalbilirubine van meer dan tweemaal ULN.

Andere speciale populaties

Leeftijd en geslacht

De farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten in de leeftijd van 28 tot 87 jaar, van wie 11% 75 jaar of ouder was, duidt erop dat leeftijd geen klinisch effect van betekenis had op de blootstelling aan irinotecan en SN-38.

De farmacokinetische populatieanalyse bij 196 mannelijke en 157 vrouwelijke patiënten duidt erop dat geslacht geen klinisch effect van betekenis had op de blootstelling aan irinotecan en SN-38 na correctie voor BSA.

Etniciteit

De farmacokinetische populatieanalyse duidt erop dat Aziaten een 56% lagere gemiddelde 'steady state'-spiegel totaal irinotecan hebben (respectievelijk 3,93 [95%-BI: 3,68-4,2] en 1,74 [95%-BI: 1,58-1,93] mg/l) en een 8% hogere gemiddelde 'steady state'-spiegel totaal SN-38 (respectievelijk 0,97 [95%-BI: 0,92-1,03] en 1,05 [95%-BI: 0,98-1,11] ng/ml) dan Kaukasische patiënten.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In een gepoolde analyse van 353 patiënten ging een hogere plasmaconcentratie SN-38 C_{max} gepaard met een verhoogde kans op neutropenie en ging een hogere plasmaconcentratie totaal irinotecan C_{max} gepaard met een verhoogde kans op diarree.

In het klinisch onderzoek naar de werkzaamheid van ONIVYDE pegylated liposomal, gingen hogere plasmablootstellingen van totaal irinotecan en SN-38 voor patiënten in de arm met de ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-behandeling gepaard met een langere algehele overleving en progressievrije overleving en een hoger ORP (objectief responspercentage).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoeken met een enkele dosis en herhaalde doses bij muizen, ratten en honden waren de doelorganen van toxiciteit het maag-darmkanaal en het bloed. De ernst van effecten was dosisgerelateerd en reversibel. Het *no-observed-adverse-effect* level (NOAEL) bij ratten en honden na een in 90 minuten toegediende intraveneuze infusie, gedurende 18 weken eenmaal per 3 weken, met ONIVYDE pegylated liposomal was 155 mg/m².

In farmacologische veiligheidsonderzoeken bij honden had ONIVYDE pegylated liposomal geen invloed op cardiovasculaire, hemodynamische, electrocardiografische of ademhalingsparameters bij doses tot maximaal 18 mg/kg of 360 mg/m². In de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij ratten waren er geen bevindingen die wezen op CZS-gerelateerde toxiciteit.

Mogelijke genotoxiciteit en carcinogeniteit

Er zijn geen genotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd met ONIVYDE pegylated liposomal. Niet-liposomaal irinotecan en SN-38 waren *in vitro* genotoxisch tijdens de test op chromosoomafwijking van CHO-cellen en de micronucleustest *in vivo* bij muizen. In andere onderzoeken met irinotecan is echter bij de Ames-test aangetoond dat ze geen mutageen potentieel hebben.

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd met ONIVYDE pegylated liposomal. Voor niet-liposomaal irinotecan bij ratten die gedurende 13 weken eenmaal per week werden behandeld met de maximale dosis van 150 mg/m², werden 91 weken na het einde van de behandeling geen behandelinggerelateerde tumoren gemeld. Onder deze omstandigheden was er een significante lineaire trend met dosis voor de incidentie van een combinatie van endometriale stromale poliepen en endometriumstromacelsarcomen van de cornu uteri. Vanwege zijn werkingsmechanisme wordt irinotecan beschouwd als mogelijk carcinogeen.

Reproductietoxiciteit

Er zijn met ONIVYDE pegylated liposomal geen onderzoeken uitgevoerd naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Niet-liposomaal irinotecan was bij ratten en konijnen teratogeen in doses lager dan de therapeutische dosis voor mensen. Bij ratten waren de jongen van behandelde dieren die externe abnormaliteiten vertoonden, verminderd vruchtbaar. Dit gold niet voor jongen die morfologisch normaal waren. Bij zwangere ratten was het placentagewicht verlaagd en bij de jongen deden zich een verminderde levensvatbaarheid van de foetussen en meer afwijkend gedrag voor.

Niet-liposomaal irinotecan veroorzaakte bij zowel ratten als honden atrofie van de mannelijke voortplantingsorganen na meerdere dagelijkse doses van respectievelijk 20 mg/kg en 0,4 mg/kg. Deze effecten waren na staken van de behandeling reversibel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Liposoomvormende lipiden

1,2-distearoyl-SN-glycero-3-fosfocholine (DSPC)
Cholesterol

N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol-2000)-1,2-distearoyl-SN-glycero-3-fosfo-ethanolamine (MPEG-2000-DSPE)

Overige hulpstoffen

Sucrose-octasulfaat

2- [4- (2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl] ethaansulfonzuur (HEPES-buffer)

Natriumchloride

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit van de verdunde dispersie voor infusie is aangetoond bij 15°C-25°C gedurende 6 uur of in de koelkast (2°C-8°C) gedurende maximaal 24 uur. Vanuit microbiologisch oogpunt dient elk product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities in gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I-glas met een grijze stop van chlorobutyl en aluminium verzegeling met dop, met daarin 10 ml concentraat.

Elke verpakking bevat één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

ONIVYDE pegylated liposomal is een cytotoxisch geneesmiddel. Bij het gebruik dient dan ook voorzichtigheid in acht te worden genomen. Het verdient aanbeveling om tijdens het gebruik of de toediening van ONIVYDE pegylated liposomal handschoenen, een bril en beschermende kleding te dragen. Als de dispersie in contact komt met de huid, dient de huid onmiddellijk grondig te worden gewassen met water en zeep. Indien de dispersie in contact komt met slijmvliezen, dienen deze grondig te worden uitgespoeld met water. Zwangere personeelsleden mogen ONIVYDE pegylated liposomal niet hanteren in verband met de cytotoxische aard van het geneesmiddel.

Bereiding van de dispersie en toediening

ONIVYDE pegylated liposomal wordt geleverd als een steriele liposomale dispersie in een concentratie van 4,3 mg/ml en dient vóór toediening te worden verdund. Verdunnen met 5% glucoseoplossing voor injectie of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie ter bereiding

van een dispersie met de juiste dosis ONIVYDE pegylated liposomal, verdund tot een eindvolume van 500 ml. Meng de verdunde dispersie door deze voorzichtig om te keren. De verdunde dispersie is helder tot licht wit tot licht opaalachtig en vrij van zichtbare deeltjes.

ONIVYDE pegylated liposomal dient te worden toegediend vóór LV gevolgd door 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal mag niet worden toegediend als bolusinjectie of als onverdunde dispersie.

Bij de voorbereiding van de infusie dient aseptisch te worden gewerkt. ONIVYDE pegylated liposomal is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voorzichtigheid moet worden betracht om extravasatie te voorkomen en de infuusplaats dient te worden gecontroleerd op ontstekingsverschijnselen. Mocht zich extravasatie voordoen, dan verdient het aanbeveling de desbetreffende plaats af te spoelen met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie en/of steriel water en ijs aan te brengen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1130/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 oktober 2016

Datum van laatste verlenging: 16 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
France

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie
irinotecan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 43 mg irinotecan watervrije vrije base (als irinotecansucrosafaatzout in gepegyleerde liposomale vorm).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

DSPC

Cholesterol

MPEG-2000-DSPE

Sucrose-octasulfaat

HEPES-buffer

Natriumchloride

Water voor injecties

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor dispersie voor infusie.

43 mg/10 ml

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) is niet equivalent aan niet-liposomale vormen. Niet verwisselen.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Cytotoxisch: dient voorzichtig te worden gehanteerd en dient als speciaal afval te worden verwijderd,

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1130/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie
irinotecan
intraveneus (i.v.) gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

43 mg/10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentraat voor dispersie voor infusie irinotecan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ONIVYDE pegylated liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ONIVYDE pegylated liposomal en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is ONIVYDE pegylated liposomal en hoe werkt dit middel?

ONIVYDE pegylated liposomal is een kankergeneesmiddel dat de werkzame stof irinotecan bevat. Deze werkzame stof wordt omhuld door zeer kleine deeltjes lipiden (vetten), liposomen genoemd.

Irinotecan maakt deel uit van een groep kankergeneesmiddelen die ‘topo-isomeraseremmers’ worden genoemd. Het blokkeert een enzym, topo-isomerase I genaamd, dat een rol speelt bij de deling van cel-DNA. Zo wordt voorkomen dat de kankercellen zich vermenigvuldigen en groeien, waardoor ze uiteindelijk sterven.

Naar verwachting zullen de liposomen zich opstapelen in de tumor en het geneesmiddel in de loop van de tijd langzaam afgeven, zodat het langer zijn werk kan doen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ONIVYDE pegylated liposomal wordt gebruikt voor het behandelen van volwassen patiënten met gemetastaseerde alveesklierkanker (kanker van de alveesklier die zich al heeft verspreid (‘uitgezaaid’) naar andere delen van het lichaam) die eerder een kankerbehandeling met het geneesmiddel gemcitabine hebben gekregen. ONIVYDE pegylated liposomal wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen, genaamd 5-fluorouracil en Leucovorine.

Heeft u vragen over de werking van ONIVYDE pegylated liposomal of over de reden waarom dit geneesmiddel aan u voorgeschreven is? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg alle instructies van uw arts zorgvuldig op. Mogelijk verschillen deze van de algemene informatie in deze bijsluiter.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U heeft eerder een ernstige allergie gehad voor irinotecan of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- U heeft ooit leverproblemen of geelzucht gehad.
- U heeft ooit een longziekte gehad, u heeft eerder geneesmiddelen (koloniestimulerende factoren) gekregen om uw bloedtelling te verbeteren of u bent bestraald.
- U gebruikt andere geneesmiddelen (zie rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”)
- U wilt zich laten inenten (vaccineren). Veel inentingën mogen niet tijdens chemotherapie worden gegeven.
- U volgt een natriumarm dieet. Dit geneesmiddel bevat namelijk natrium.

Neem tijdens de behandeling met dit middel in de volgende gevallen onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige:

- U wordt gedurende of kort na de infusie plotseling kortademig, u bloost overmatig of heeft last van hoofdpijn, huiduitslag of galbulten (jeukende huiduitslag met gezwollen rode bultjes die plotseling op de huid verschijnen), jeuk, zwelling rond de ogen, benauwdheid op de borst of in de keel.
- U krijgt koorts, koude rillingen of andere symptomen van infectie.
- U krijgt diarree waarbij u vaak aandrang heeft en de stoelgang niet is ingedikt, en u dit na een behandeling van 12 tot 24 uur niet onder controle krijgt (zie onder).
- U wordt kortademig of begint te hoesten.
- U krijgt last van verschijnselen van een bloedstolsel, zoals plotselinge pijn en zwelling in een been of een arm, plotseling hoesten, pijn op de borst of moeite met ademen.

Wat moet u doen bij diarree?

Zodra de eerste niet-ingedikte stoelgang zich voordoet, begint u met het drinken van grote hoeveelheden rehydratievloeistoffen (bijvoorbeeld water, frisdrank, koolzuurhoudende dranken, soep) om te voorkomen dat uw lichaam te veel vocht en zouten verliest. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, zodat hij of zij u een geschikte behandeling kan geven. Mogelijk geeft uw arts u een geneesmiddel dat loperamide bevat, zodat u thuis met een behandeling kunt beginnen. Dit geneesmiddel mag echter niet langer dan 48 uur achtereen worden gebruikt. Als de stoelgang dun blijft, raadpleeg dan uw arts.

Bloedonderzoek en medische onderzoeken

Voordat u aan de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal begint, zal uw arts bloedonderzoek (of andere medische onderzoeken) doen om te bepalen wat de beste aanvangsdosis voor u is. Gedurende de behandeling wordt er meer bloedonderzoek of ander onderzoek gedaan, zodat uw arts uw bloedcellen kan controleren en kan bekijken hoe u op de behandeling reageert. Uw arts kan besluiten om de dosis of uw behandeling aan te passen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar wordt afgeraden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ONIVYDE pegylated liposomal nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Het is met name belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u al eerder irinotecan heeft gekregen, in wat voor vorm dan ook.

ONIVYDE pegylated liposomal moet niet worden gebruikt in plaats van andere geneesmiddelen die irinotecan bevatten, omdat het zich anders gedraagt wanneer het in de liposomen zit dan wanneer het in de vrije vorm wordt gebruikt.

Verder is het met name belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat deze het gehalte van irinotecan in het lichaam doen afnemen:

- fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine (geneesmiddelen tegen stuipen (convulsies) of vallen)
- rifampicine en rifabutine (geneesmiddelen voor de behandeling van tuberculose)
- sint-janskruid (een plantaardig geneesmiddel voor de behandeling van depressie en stemmingsdips)

Het is met name belangrijk dat u het aan uw arts vertelt als u ook een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat deze het gehalte van irinotecan in het lichaam doen toenemen:

- ketoconazol, itraconazol of voriconazol (geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties)
- claritromycine (een antibioticum voor de behandeling van bacteriële infecties)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (geneesmiddelen tegen hiv-infectie)
- regorafenib (een geneesmiddel tegen bepaalde vormen van kanker)
- telaprevir (een geneesmiddel voor de behandeling van de leveraandoening hepatitis C)
- nefazodon (een geneesmiddel voor de behandeling van depressie en stemmingsdips)
- gemfibrozil (een geneesmiddel voor de behandeling van hoge vetconcentraties in het bloed)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Eet geen grapefruits en drink geen grapefruitsap terwijl u ONIVYDE pegylated liposomal gebruikt. Deze vrucht kan namelijk zorgen voor een toename van het gehalte van irinotecan in het lichaam.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u zwanger bent, mag u geen ONIVYDE pegylated liposomal krijgen toegediend. Dit kan namelijk schadelijk zijn voor de baby. Vertel het uw arts als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn. Vraag uw arts om advies als u van plan bent zwanger te worden. Als u dit middel krijgt, mag u geen borstvoeding geven tot één maand na de laatste dosis.

Gedurende de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal en gedurende de maand daarna moet u een effectieve contraceptiemethode kiezen die bij u past, om zwangerschap gedurende deze periode te voorkomen. Mannen dienen gedurende de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal en gedurende de 4 maanden daarna condooms te gebruiken.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts. Als u borstvoeding geeft, mag u geen ONIVYDE pegylated liposomal krijgen toegediend. Dit kan namelijk schadelijk zijn voor de baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ONIVYDE pegylated liposomal kan van invloed zijn op uw rijvaardigheid en het gebruik van machines (door het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal kunt u zich slaperig, duizelig en uitgeput voelen). Als u zich slaperig, duizelig en uitgeput voelt, moet u autorijden, het gebruik van machines en andere taken waarbij u uw volle aandacht nodig heeft, vermijden.

ONIVYDE pegylated liposomal bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 33,1 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke injectieflacon. Dit komt overeen met 1,65% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

ONIVYDE pegylated liposomal mag alleen worden toegediend door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die zijn opgeleid in het toedienen van kankergeneesmiddelen. Volg alle instructies van uw arts of verpleegkundige zorgvuldig op.

Uw arts zal beslissen welke dosis u krijgt toegediend.

ONIVYDE pegylated liposomal wordt toegediend in de vorm van een druppelinfuus (infusie) in een ader. Dit duurt minimaal 90 minuten en moet worden gegeven als een enkelvoudige dosis.

Nadat u ONIVYDE pegylated liposomal toegediend heeft gekregen, krijgt u nog twee geneesmiddelen: Leucovorine en 5-fluorouracil.

De behandeling wordt om de twee weken herhaald.

In bepaalde gevallen kunnen lagere doses of langere tussenpozen tussen de doses nodig zijn.

Mogelijk krijgt u van tevoren een geneesmiddel tegen misselijkheid en braken. Als u tijdens eerdere behandelingen met ONIVYDE pegylated liposomal last heeft gehad van zweten, buikkrampen en speekselvloed in combinatie met vaak aandrang hebben en niet-ingedikte stoelgang in een vroeg stadium, krijgt u mogelijk voorafgaand aan de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal extra geneesmiddelen om deze verschijnselen in de volgende cyclussen van de behandeling te voorkomen of verlichten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het is belangrijk dat u weet wat de bijwerkingen kunnen zijn.

Mogelijk schrijft uw arts extra geneesmiddelen voor om de bijwerkingen onder controle te krijgen.

Als u een van onderstaande ernstige bijwerkingen krijgt, moet u dit meteen aan uw arts of verpleegkundige doorgeven.

- Als u tijdens de infusie of kort daarna plotseling kortademig bent, overmatig bloost of last heeft van misselijkheid, hoofdpijn, huiduitslag of galbulten (jeukende huiduitslag met gezwollen rode bultjes die plotseling op de huid verschijnen), jeuk, zwelling rond de ogen, benauwdheid op de borst of in de keel (omdat de infusie mogelijk moet worden beëindigd en u moet worden behandeld of geobserveerd in verband met de bijwerkingen).
- Als u koorts, koude rillingen en infectieverschijnselen krijgt (er kan namelijk meteen behandeling nodig zijn).
- Als u ernstige, hardnekkige diarree heeft (niet-ingedikte stoelgang en vaak aandrang hebben); zie rubriek 2.

De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 personen)

- Lage concentraties witte bloedcellen (neutropenie en leukopenie), lage concentratie rode bloedcellen (anemie)
- Lage concentratie bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Diarree (dunne of waterdunne en frequente stoelgang)
- Misselijkheid en braken
- Pijn in de maag of in het darmgebied
- Zere mond
- Gewichtsverlies
- Verminderde eetlust
- Verlies van lichaamsvocht (uitdroging)
- Lage concentratie zouten (elektrolyten) in het lichaam (bijvoorbeeld kalium, magnesium)
- Meer haaruitval dan normaal
- Moeheid
- Duizeligheid
- Zwelling en vocht vasthouden in de zachte weefsels (perifeer oedeem)
- Pijnlijkheid en zwelling van de bekleding van het spijsverteringskanaal (slijmvliesontsteking)
- Koorts
- Algehele zwakte

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op de 10 personen)

- Koude rillingen
- Infecties, bijvoorbeeld schimmelinfecties in de mond (orale candidiasis), koorts met lage witte bloedceltellingen (febriële neutropenie), infecties die verband houden met de toediening van het product in een ader
- Ontsteking van de maag en de darmen (gastro-enteritis)
- Ontstekingen in het hele lichaam, veroorzaakt door infectie (sepsis)
- Mogelijk levensbedreigende complicatie van ontstekingen in het hele lichaam (septische shock)
- Longinfectie (pneumonie)
- Lage concentratie van een subtype witte bloedcellen, namelijk lymfocyten, met een belangrijke functie voor het immuunsysteem (lymfopenie)
- Afname van de concentratie zouten (elektrolyten) in het lichaam (bijvoorbeeld fosfaat, natrium)
- Lage bloedsuiker (hypoglykemie)
- Slapeloosheid
- Vieze smaak in de mond
- Het zogenoemde cholinerg syndroom, met zweten, speekselvloed en buikkrampen
- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Vorming van een stolsel in een diepgelegen ader (diepe veneuze trombose) of verstopping van de belangrijkste longslagader of een van zijn vertakkingen (longembolie) of verstopping ten gevolge van een stolsel ergens in de bloedbaan (embolie)
- Stemproblemen, hese stem of stem met abnormaal veel ademgeruis
- Kortademigheid
- Ontsteking in de darmen
- Aambeien (hemorroiden)
- Verhoogde leverenzymen (alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase) bij bloedonderzoek in het laboratorium
- Verhoogde bilirubineconcentraties (een oranjegeel pigment, afvalproduct van de normale afbraak van de rode bloedcellen) bij andere laboratoriumbepalingen met betrekking tot de leverfunctie
- Verhoging in andere laboratoriumbepalingen (verhoogde internationale genormaliseerde ratio) met betrekking tot de bloedstollingsfunctie
- Abnormaal lage albumineconcentratie in het bloed (zeer belangrijk eiwit in het lichaam)
- Plotselinge problemen met de nierfunctie die kunnen leiden tot snelle verslechtering of verlies van de nierfunctie

- Abnormale reactie op de infusie waardoor zich symptomen voordoen als kortademigheid, overmatig blozen, hoofdpijn, beklemming in de borst of keel
- Abnormaal veel vocht vasthouden in het lichaam, waardoor zich zwelling voordoet van de desbetreffende weefsels (oedeem)

Soms (komt voor bij maximaal 1 op de 100 personen)

- Ontstekingen in het hele lichaam, veroorzaakt door infectie van de galblaas en galwegen (galblaasepsis)
- Allergische reactie op ONIVYDE pegylated liposomal (de werkzame stof of de hulpstoffen)
- Verminderde beschikbaarheid van zuurstof voor de lichaamsweefsels
- Ontsteking van de slokdarm (oesophagus)
- Vorming of aanwezigheid van een bloedstolsel in een bloedvat – ader of slagader (trombose)
- Ontsteking van de bekleding van de endeldarm (het laatste deel van de dikke darm)
- Een soort huiduitslag die wordt gekenmerkt door het verschijnen van een vlakke, rode plek op de huid die bedekt wordt door bultjes (maculopapuleuze rash)
- Verandering in de kleur van de nagels

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zodra het concentraat verdund is voor infusie met 5% glucoseoplossing voor injectie of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie, moet de dispersie zo snel mogelijk worden gebruikt, maar kan maximaal 6 uur lang worden bewaard bij kamertemperatuur (15°C tot 25°C). De verdunde dispersie voor infusie kan vóór gebruik maximaal 24 uur lang in de koelkast (2°C – 8°C) worden bewaard. De dispersie moet worden beschermd tegen het licht en mag niet in de vriezer worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is irinotecan. Eén injectieflacon van 10 ml concentraat bevat 43 mg irinotecan watervrije vrije base (als irinotecansucrosfaat-zout in gepegyleerde liposomale vorm).

- De andere stoffen in dit middel zijn: 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC); cholesterol, N-(carbonyl-methoxypolyethyleenglycol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfo-ethanolamine (MPEG-2000-DSPE); sucrose-octasulfaat; 2-[4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-yl]ethaansulfonzuur (HEPES-buffer); natriumchloride en water voor injecties. ONIVYDE pegylated liposomal bevat natrium. Zie rubriek 2 als u een natriumarm dieet volgt.

Hoe ziet ONIVYDE pegylated liposomal eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ONIVYDE pegylated liposomal wordt geleverd als een witte tot lichtgele, ondoorzichtige, isotone, liposomale dispersie in een glazen injectieflacon.

Elke verpakking bevat één injectieflacon met 10 ml concentraat.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrijk

Fabrikant

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
France

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: + 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**Hoe wordt ONIVYDE pegylated liposomal bereid en toegediend?**

- ONIVYDE pegylated liposomal wordt geleverd als een steriele liposomale dispersie in een concentratie van 4,3 mg/ml en dient vóór toediening te worden verdund. Verdunnen met 5% glucoseoplossing voor injectie of 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie ter bereiding van een dispersie met de juiste dosis ONIVYDE pegylated liposomal, verdund tot een eindvolume van 500 ml. Meng de verdunde dispersie door deze voorzichtig om te keren.
- ONIVYDE pegylated liposomal dient te worden toegediend vóór Leucovorine gevolgd door 5-fluorouracil. ONIVYDE pegylated liposomal mag niet worden toegediend als bolusinjectie of als onverdunde dispersie.
- Bij de voorbereiding van de infusie dient aseptisch te worden gewerkt. ONIVYDE pegylated liposomal is uitsluitend voor eenmalig gebruik.
- Vanuit microbiologisch oogpunt dient elk product zo snel mogelijk na verdunning te worden gebruikt. De verdunde dispersie voor infusie kan gedurende maximaal 6 uur worden bewaard bij

kamertemperatuur (15°C tot 25°C) of kan vóór gebruik gedurende maximaal 24 uur worden bewaard in de koelkast (2°C – 8°C). De dispersie moet worden beschermd tegen het licht en mag niet in de vriezer worden bewaard.

- Voorzichtigheid moet worden betracht om extravasatie te voorkomen en de infuusplaats dient te worden gecontroleerd op ontstekingsverschijnselen. Mocht zich extravasatie voordoen, dan verdient het aanbeveling de desbetreffende plaats af te spoelen met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie en/of steriel water en ijs aan te brengen.

Hoe wordt ONIVYDE pegylated liposomal gehanteerd en vernietigd?

- ONIVYDE pegylated liposomal is een cytotoxisch geneesmiddel. Bij het gebruik dient dan ook voorzichtigheid in acht te worden genomen. Het verdient aanbeveling om tijdens het gebruik of de toediening van ONIVYDE pegylated liposomal handschoenen, een veiligheidsbril en beschermende kleding te dragen. Als de dispersie in contact komt met de huid, dient de huid onmiddellijk grondig te worden gewassen met water en zeep. Indien de dispersie in contact komt met slijmvliesen, dienen deze grondig te worden uitgespoeld met water. Zwangere personeelsleden mogen ONIVYDE pegylated liposomal niet hanteren in verband met de cytotoxische aard van het geneesmiddel.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.