

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 irinotecansucrosofaatzout in gepegyleerde liposomale vorm).

Eén ml concentraat bevat 4,3 mg irinotecan watervrije vrije base (als irinotecansucrosofaatzout 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

ONIVYDE pegylated liposomal is geïndiceerd:
- in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil (5-FU) en leucovorine (LV) voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas,
- in combinatie met 5-FU en LV voor de behandeling 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 mag niet als monotherapie worden toegediend en dient te worden voortgezet tot ziekteprogressie of tot het niet meer door de patiënt wordt verdragen.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine
ONIVYDE pegylated liposomal oxaliplatine, LV en 5-FU dienen opeenvolgend te worden toegediend. De aanbevolen dosis ONIVYDE pegylated liposomal is 50 mg/m² intraveneus in 90 minuten, gevolgd door oxaliplatine 60 mg/m² intraveneus in 120 minuten, gevolgd door LV 400 mg/m² intraveneus in 30 minuten, gevolgd door 5-FU 2.400 mg/m² intraveneus in 46 uur. Dit schema dient elke 2 weken te worden toegediend.

Oxaliplatine kan worden gestaakt als het niet goed wordt verdragen en behandeling van ONIVYDE pegylated liposoma + 5-FU kan worden voortgezet.

De aanbevolen aanvangsdosis ONIVYDE pegylated liposomal bij patiënten van wie bekend is dat ze homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel is ongewijzigd en blijft 50 mg/m² intraveneus in 90 minuten toegediend (zie rubriek 5.1 en 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine

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.

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.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatine/5-FU/LV

<i>Graad van toxiciteit (waarde) volgens NCI CTCAE [†]</i>	<i>Aanpassingen van ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU</i>	
Hematologische toxiciteiten		
<u>Neutropenie</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer de absolute neutrofielentelling $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$) is	
<i>Graad 3 of graad 4 (<1.000 cellen/mm³) of neutropene koorts</i>	<i>Eerste voorval</i>	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 80% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met 20%
	<i>Tweede voorval</i>	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 65% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met nog eens 15%
	<i>Derde voorval</i>	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met nog eens 15%
	<i>Vierde voorval</i>	Stoppen met de behandeling

Graad van toxiciteit (waarde) volgens NCI CTCAE †	Aanpassingen van ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU	
<u>Trombocytopenie</u> <u>Leukopenie</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer de plaatjestelling $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$) is. Dosisaanpassingen voor leukopenie en trombocytopenie zijn gebaseerd op beoordeling van toxiciteitsgraad volgens NCI CTCAE en zijn dezelfde als hierboven aanbevolen voor neutropenie.	
Niet-hematologische toxiciteiten*		
<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).	
<i>Graad 3 of 4</i>	Eerste voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 80% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met 20%
	Tweede voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 65% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met nog eens 15%
	Derde voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met nog eens 15%
	Vierde voorval	Stoppen met de behandeling
<u>Alle andere toxiciteiten*</u> <i>Graad 3 of 4</i>	Eerste voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 80% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met 20%
	Tweede voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 65% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met nog eens 15%
	Derde voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50% van aanvankelijke dosis Dosis oxaliplatine en 5-FU verlagen met nog eens 15%
	Vierde voorval	Stoppen met de behandeling
<i>Voor nausea en braken van graad ≥ 3</i>	Verlaag de dosis alleen als dit ondanks optimale anti-emetische behandeling optreedt	
<u>Hand-voetsyndroom: graad 3 of 4</u>	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling
<u>Neurocerebellaire toxiciteit van welke graad dan ook of cardiale toxiciteit van $\geq$ graad 2</u>	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling
<u>Anafylactische reactie</u>	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling
<u>Interstitiële longziekte</u>	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling

* Asthenie en anorexia zijn uitgesloten;

† NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, huidige versie

Patiënten die homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel dienen met dezelfde dosis ONIVYDE pegylated liposomal te beginnen en voor hen gelden dezelfde voorschriften voor dosisverlaging.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine

Voor patiënten die beginnen met 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal en bij 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. Bij patiënten die een verdere dosisverlaging nodig hebben, dient de behandeling te worden gestopt.

Bij patiënten van wie bekend is dat ze homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel en zonder geneesmiddelgerelateerde toxiciteiten tijdens de eerste behandelingscyclus (verlaagde dosis van 50 mg/m²) kan de dosis ONIVYDE pegylated liposomal in volgende cycli worden verhoogd naar een totale dosis van 70 mg/m² op basis van de individuele verdraagbaarheid.

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

Graad van toxiciteit (waarde) volgens NCI CTCAE¹	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 ≥ 1.500 cellen/mm ³ is	
<i>Graad 3 of graad 4 (< 1.000 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% (1.800 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% (1.350 mg/m ²)
	<i>Derde voorval</i>	Stoppen met de behandeling
<u>Trombocytopenie</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer de plaatjestelling ≥ 100.000 bloedplaatjes/mm ³ is	
<u>Leukopenie</u>	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).	
<i>Graad 3 of 4</i>	<i>Eerste voorval</i>	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 50 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met 25% (1.800 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% (1.350 mg/m ²)
	<i>Derde voorval</i>	Stoppen met de behandeling
<u>Nausea/braken</u>	Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen wanneer nausea/braken afneemt tot $\leq$ graad 1 of baseline	

Graad van toxiciteit (waarde) volgens NCI CTCAE¹	Aanpassing van ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (voor patiënten die niet homozygoot voor UGT1A1*28 zijn)	
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% (1.800 mg/m ²)
	Tweede voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 43 mg/m ² Dosis 5-FU verlagen met nog eens 25% (1.350 mg/m ²)
	Derde voorval	Stoppen met de behandeling
Anafylactische reactie	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling
Interstitiële longziekte	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling

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

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

Tabel 3: 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 CTCAE¹	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 2
	Tweede voorval	Dosis ONIVYDE pegylated liposomal verlagen naar 35 mg/m ² 5-FU dosisaanpassing zoals in tabel 2
	Derde voorval	Stoppen met de behandeling
Anafylactische reactie	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling
Interstitiële longziekte	Eerste voorval	Stoppen met de behandeling

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

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

³ 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 2 te zijn.

Speciale populaties

Leverfunctie afgenomen

Met ONIVYDE pegylated liposomal is geen specifiek onderzoek naar afgenomen leverfunctie 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).

Nierfunctie verminderd

Met ONIVYDE pegylated liposomal is geen specifiek onderzoek naar nierfunctieverminderingen uitgevoerd. Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctievermindering 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

Negenenveertig procent (49,6%) in NAPOLI-3 en eenenveertig procent (41%) in NAPOLI-1 van de patiënten die met ONIVYDE pegylated liposomal werden behandeld, was ≥ 65 jaar. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ONIVYDE pegylated liposomal bij kinderen en adolescenten in de leeftijd ≤ 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. Febriele neutropenie (lichaamstemperatuur > 38°C en neutrofielentelling ≤ 1000 cellen/mm³) dient met spoed in het ziekenhuis te worden behandeld met intraveneuze breedspectrumantibiotica. 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 febrile 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.

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 UGT1A1-remmers (bijvoorbeeld atazanavir, gemfibrozil, indinavir), tenzij er geen andere behandelmogelijkheden zijn.

Diarree

ONIVYDE pegylated liposomal kan ernstige en levensbedreigende diarree veroorzaken. ONIVYDE pegylated liposomal mag niet worden toegediend aan patiënten met darmobstructie en chronische inflammatoire darmziekte.

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 of cholinerge symptomen dient profylactische of therapeutische 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 (maximaal 16 mg/dag). Loperamide dient te worden gegeven totdat de patiënt ten minste 12 uur lang geen diarree meer heeft gehad. Om te helpen ernstige diarree te vermijden, dient te worden gestopt met alle producten die lactose bevatten, de hydratatie te worden gehandhaafd en een vetarm dieet te worden gevolgd.

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.

Een nieuwe behandelingscyclus mag pas beginnen als de diarree is afgenomen tot $\leq$ graad 1 (2 à 3 extra stoelgangen per dag vergeleken met de frequentie vóór de behandeling).

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 rinitis, verhoogde speekselvloed, overmatig blozen, diaforese, bradycardie, miose en hyperperistaltiek. Bij cholinerge symptomen dient atropine te worden toegediend.

Overgevoelighedsreacties, inclusief acute infusiegerelateerde 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 overgevoelighedsreacties voordoen, waaronder een acute infusiereactie, reactie anafylactisch anafylactoïd en angio-oedeem. Bij ernstige overgevoelighedsreacties dient te worden gestopt met het gebruik van ONIVYDE pegylated liposomal (zie rubriek 4.2).

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. 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. In het NAPOLI-3-onderzoek werd pneumonitis gemeld bij 0,3% van de patiënten die ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine en 5-FU/LV kregen. 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 (zie rubriek 4.2).

Leverfunctie afgenomen

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 afgenomen leverfunctie (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.

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

Tijdens NAPOLI-1 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.

Antineoplastische middelen (waaronder flucytosine als een prodrug voor 5-fluorouracil)

Bijwerkingen van irinotecan, zoals myelosuppressie, kunnen verergerd worden door andere antineoplastische middelen met een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel.

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 7 maanden 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 metabolieten 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). Voordat er met ONIVYDE pegylated liposomal wordt gestart, overweeg patiënten te adviseren over de bewaring van gameten.

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

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine (NALIRIFOX)

De volgende bijwerkingen, gerelateerd aan de toediening van ONIVYDE pegylated liposomal, werden gemeld bij 370 patiënten die werden behandeld in combinatie met oxaliplatine/5-FU/LV, die niet eerder chemotherapie hadden gekregen voor gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom.

De vaakst voorkomende bijwerkingen (incidentie $\geq 20\%$) waren diarree, nausea, braken, verminderde eetlust, vermoeidheid, asthenie, neutropenie, neutrofielentelling verlaagd en anemie. De vaakst voorkomende hevige bijwerkingen ($\geq 5\%$ graad 3 of 4) waren diarree, nausea, braken, verminderde eetlust, vermoeidheid, asthenie, neutropenie, neutrofielentelling verlaagd, anemie en hypokaliëmie. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen ($\geq 2\%$) waren diarree, nausea, braken en dehydratie.

De bij ONIVYDE pegylated liposomal waargenomen bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting traden op bij 9,5% van de patiënten. De vaakst voorkomende bijwerking die leidde tot stopzetting was neutropenie.

Dosisverlagingen van ONIVYDE pegylated liposomal als gevolg van bijwerkingen (ongeacht de beoordeling van causaliteit) vonden plaats bij 52,4% van de patiënten. De vaakst voorkomende bijwerkingen waarvoor dosisverlaging nodig was ($\geq 5\%$) waren diarree, nausea, neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.

ONIVYDE pegylated liposomal werd onthouden als gevolg van bijwerkingen (ongeacht de beoordeling van causaliteit) bij 1,9% van de patiënten. De vaakst voorkomende bijwerkingen waarvoor onderbreking nodig was, waren overgevoeligheid en infusiegerelateerde reacties die bij 0,5% van de patiënten optraden.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine

De onderstaande bijwerkingen, die verband houden met de toediening van ONIVYDE pegylated liposomal, werden gemeld bij 264 patiënten met gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom die behandeld werden na ziekteprogressie na therapie op basis van gemcitabine.

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.

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.

Tabel met bijwerkingen

De in deze paragraaf beschreven bijwerkingen zijn afgeleid van onderzoeksgegevens en postmarketingervaring van ONIVYDE pegylated liposomal.

De bijwerkingen die zich kunnen voordoen tijdens de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal zijn hieronder weergegeven, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie (tabel 4). 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)* en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: Bijwerkingen gemeld bij patiënten die werden behandeld met ONIVYDE pegylated liposomal

Systeem/ orgaanklasse Frequentie*	In combinatie met oxaliplatine/5-FU/LV (in NAPOLI-3)	In combinatie met 5-FU/LV (in NAPOLI-1 en postmarketing-ervaring)
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Vaak	Sepsis, urineweginfectie, Candida-infectie, nasofaryngitis	Septische shock, sepsis, pneumonie, febrile neutropenie, gastro-enteritis, orale candidiasis
Soms	Diverticulitis, pneumonie, anaal abces, febrile infectie, gastro-enteritis, slijmvliesinfectie, orale schimmelinfectie, Clostridium difficile-infectie, conjunctivitis, furunkel, herpes simplex, laryngitis, periodontitis, pustuleuze rash, sinusitis, tandinfectie, vulvovaginale mycotische infectie	Biliare sepsis
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Soms	Peritumoraal oedeem	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak	Anemie, neutropenie, trombocytopenie	Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie
Vaak	Febrile neutropenie, leukopenie, lymfopenie	Lymfopenie
Soms	Pancytopenie, hemolytische anemie	
Immuunsysteemaandoeningen		
Soms	Overgevoeligheid	Overgevoeligheid
Niet bekend		Anafylactische/anafylactoïde reactie, angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak	Hypokaliëmie, verminderde eetlust	Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, dehydratie, verminderde eetlust
Vaak	Dehydratie, hyponatriëmie, hypofosfatemie, hypomagnesiëmie, hypoalbuminemie, hypocalciëmie	Hypoglykemie, hyponatriëmie, hypofosfatemie
Soms	Elektrolytevenwichtstoornis, hypercalciëmie, celdood, hypochloremie, jicht, hyperglykemie, hyperkaliëmie, ijzerdeficiëntie, ondervoeding	
Psychische stoornissen		
Vaak		Insomnia
Soms	Insomnia, verwarde toestand, depressie, neurose,	
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Neuropathie perifeer, dysgeusie, paresthesie	Duizeligheid
Vaak	Tremor, neurotoxiciteit, dysesthesie, cholinerg syndroom, hoofdpijn, duizeligheid	Cholinerg syndroom, dysgeusie
Soms	Insult, cerebrale bloeding, cerebrale ischemie, ischemische beroerte, anosmie, ageusie, evenwichtstoornis, hypersomnie, hypoesthesie, intellectuele handicap, lethargie, geheugenvermindering, presyncope, syncope, transient ischaemic attack	

Systeem/ orgaanklasse Frequentie*	In combinatie met oxaliplatine/5-FU/LV (in NAPOLI-3)	In combinatie met 5-FU/LV (in NAPOLI-1 en postmarketing-ervaring)
Oogaandoeningen		
Vaak	Gezichtsvermogen wazig	
Soms	Oogirritatie, scherpzien gereduceerd	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		
Soms	Vertigo	
Hartaandoeningen		
Vaak	Tachycardie	Hypotensie
Soms	Angina pectoris, acuut myocardinfarct, hartkloppingen	
Bloedvataandoeningen		
Vaak	Hypotensie, trombo-embolische voorvallen	Longembolie, trombo-embolische voorvallen
Soms	Hypertensie, perifere koude, hematoom, flebitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Vaak	Longembolie, hik, dyspneu, bloedneus	Dyspneu, dysfonie
Soms	Orofaryngeale pijn, hoesten, hyperoxie, neusontsteking, atelectase, dysfonie, pneumonitis	Hypoxie, interstitiële longziekte (waaronder pneumonitis)
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Diarree, nausea, braken, buikpijn/onwelbevinden, stomatitis	Diarree, braken, nausea, buikpijn, stomatitis
Vaak	Colitis, enterocolitis, constipatie, droge mond, flatulentie, abdominale distensie, dyspepsie, gastro-oesofageale refluxziekte, hemorroiden, dysfagie	Colitis, hemorroiden
Soms	Maag-darmtoxiciteit, duodenumobstructie, ontlastingsincontinentie, afte, orale dysesthesie, orale pijn, tongaandoening, anale fissuur, mondhoekcheilitis, dyschezie, paresthesie van de mond, tandcariës, oprisping, maagaandoening, gastritis, gingiva-aandoening, gingiva-pijn, bloederige faeces, hyperesthesie tanden, ileus paralytisch, lipzwellen, mondulceratie, oesofagus spasme, periodontale ziekte, rectale hemorragie	Oesofagitis, proctitis
Lever- en galaandoeningen		
Vaak	Hyperbilirubinemie	Hypoalbuminemie
Soms	Cholangitis, hepatitis toxisch, cholestase, hepatische cytolyse	
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak	Alopecia	Alopecia
Vaak	Droge huid, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, rash, huidhyperpigmentatie	Pruritus
Soms	Pruritus, hyperhidrose, bulleuze dermatitis, gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis, erytheem, nageltoxiciteit, papel, petechiae, psoriasis, gevoelige huid, huidexfoliatie, huidlaesie, telangiëctasieën, urticaria	Urticaria, rash, nagelverkleuring
Niet bekend		Erytheem

Systeem/ orgaanklasse Frequentie*	In combinatie met oxaliplatine/5-FU/LV (in NAPOLI-3)	In combinatie met 5-FU/LV (in NAPOLI-1 en postmarketing-ervaring)
Skeletspierweefsel- en bindweefselaandoeningen		
Vaak	Spierzwakte, myalgie, spierspasmen	
Soms	Artralgie, pijn rug, botpijn, pijn in extremiteit, polyartritis	
Nier- en urinewegaandoeningen		
Vaak	Acuut nierletsel	Acuut nierfalen
Soms	Nierfunctie verminderd, renaal falen, dysurie, proteïnurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
Soms	Vulvovaginale droogheid	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak	Asthenie, slijmvliesontsteking	Pyrexie, perifeer oedeem, slijmvliesontsteking, asthenie
Vaak	Pyrexie, oedeem, koude rillingen	Infusiegerelateerde reactie, oedeem
Soms	Malaise, algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid, ontsteking, multi- orgaandisfunctiesyndroom, influenza-achtige ziekte, niet-cardiale pijn op de borst, okselpijn, borstkaspijn, hypothermie, pijn, zwellend aangezicht, temperatuurintolerantie, xerose	
Onderzoeken		
Zeer vaak	Gewicht verlaagd	Gewicht verlaagd
Vaak	Transaminasen (ALAT en ASAT) verhoogd, bloed alkalische fosfatase verhoogd, gamma- glutamyltransferase verhoogd, bloed creatinine verhoogd	Bilirubine verhoogd, transaminasen (ALAT en ASAT) verhoogd, internationale genormaliseerde ratio verhoogd
Soms	Internationale genormaliseerde ratio verhoogd, eiwit totaal verlaagd, creatinineklaring renaal verlaagd, elektrocardiogram QT verlengd, monocytentelling verhoogd, troponine I verhoogd	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Vaak	Infusiegerelateerde reactie	

* Zelden voorkomend, kan niet worden geschat uit het NAPOLI-1-onderzoek vanwege de kleine steekproefgrootte.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myelosuppressie

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine

Fatale voorvallen waren febriele neutropenie of pancytopenie, die elk bij 0,3% van de patiënten in de NALIRIFOX-arm optraden.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine

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

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine
Leukopenie van graad 3 of 4 trad op bij 0,8% van de patiënten die NALIRIFOX kregen. Tijdens NAPOLI-3, waarin ONIVYDE pegylated liposomal plus oxaliplatine/5-FU/LV (NALIRIFOX) werd vergeleken met gemcitabine plus nab-paclitaxel (Gem+NabP), lieten de veiligheidsgegevens een hogere incidentie van neutropenie gemeld in de Gem+NabP-arm zien. Neutropenie van graad 3 of 4, neutrofielentelling verlaagd en febrile neutropenie traden op bij respectievelijk 14,1%, 9,7% en 1,9% van de patiënten die NALIRIFOX kregen.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine
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%). De mediane tijd tot nadir voor neutropenie $\geq$ graad 3 is 23 dagen (bereik: 8-104 dagen) na de eerste dosis van de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocytopenie

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine
Trombocytopenie graad 3 of 4 deed zich voor bij 0,5% van de patiënten die NALIRIFOX kregen.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine
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

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine
Anemie graad 3 of 4 deed zich voor bij 7,3% van de patiënten die NALIRIFOX kregen.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine
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

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine
Tijdens NAPOLI-3 deed nierfunctie verminderd zich voor bij 0,3% van de patiënten en was graad 3 of 4, deed renaal falen van graad 1 tot 4 zich voor bij 0,5% van de patiënten en daarvan was 0,3% graad 3 of 4, deed acuut nierletsel van graad 1 tot 4 zich voor bij 1,1% van de patiënten en daarvan was 0,8% graad 3 of 4 bij patiënten die NALIRIFOX kregen, Bloedcreatinine verhoogd van graad 1 tot 4 deed zich voor bij 1,4% van de patiënten en daarvan was 0,3% graad 3 of 4, creatinineklaring renaal verlaagd van graad 1 of 2 deed zich voor bij 0,3% van de patiënten die NALIRIFOX kregen. Er was één geval (0,3%) van renaal falen met een fatale uitkomst in de NALIRIFOX-arm.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine
Tijdens NAPOLI-1 zijn nierfunctiestoornis en acuut nierfalen 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.

Diarree en gerelateerde bijwerkingen

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine

Tijdens NAPOLI-3 toonden veiligheidsgegevens een hogere incidentie in de NALIRIFOX-arm voor alle graden en voor graad 3 of 4. Diarree van graad 1 tot 4 deed zich voor bij 64,3% van de patiënten en diarree van graad 3 of 4 deed zich voor bij 19,5% van de patiënten die NALIRIFOX kregen.

Manifestaties van cholinerge reacties zoals rinitis, rinorroe, speekselhypersecretie, overmatig blozen, opvlieger en traanproductie verhoogd werden gemeld bij patiënten die NALIRIFOX kregen.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine

Tijdens NAPOLI-1 kwam diarree graad 3 of 4 voor bij 12,8% van de patiënten 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 ≤ 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 rinitis, speekselhypersecretie, overmatig blozen, diaforese, bradycardie, miose en hyperperistaltiek, die buikkrampen kan veroorzaken. Vroege diarree deed zich voor bij 29,9% van de patiënten en cholinerge voorvallen deden zich voor bij 3,4% van de patiënten die ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV kregen.

Infusiereactie

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine

Tijdens NAPOLI-3 deed infusiegerelateerde reactie zich voor bij 1,4% van de patiënten die NALIRIFOX kregen. Al deze reacties waren licht of matig (graad 1 en 2).

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine

Tijdens NAPOLI-1 werden acute infusiereacties gemeld bij 6,8% van de patiënten in de arm met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Andere speciale populaties

Ouderen

Over het geheel genomen werden er wat veiligheid betreft geen grote klinische verschillen gemeld tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine

In NAPOLI-3 was de mediane leeftijd 65 jaar (bereik: 20 tot 85), was 50,1% van de patiënten ten minste 65 jaar oud en 6,9% van de patiënten 75 jaar of ouder. De veiligheidsgegevens per leeftijdsgroep waren in lijn met de gegevens van de NALIRIFOX-arm in de gehele populatie.

ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine

In NAPOLI-1 werd een hogere frequentie van stopzetting van de behandeling opgemerkt bij patiënten van ≥ 65 jaar en < 65 jaar die met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV werden behandeld (respectievelijk 14,8% t.o.v. 7,9%) en verdwenen in sommige gevallen de bijwerkingen niet.

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 ≥ 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 ≤ 75 jaar (n=105) bij behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV tijdens het onderzoek naar pancreasadenocarcinoom.

Aziatische populatie

Tijdens NAPOLI-1 werd bij Aziatische patiënten vergeleken met Kaukasische 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 leverfunctie afgenomen

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 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 NAPOLI-1 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). Deze waarneming werd in NAPOLI-3 niet geëvalueerd.

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

Tijdens NAPOLI-1 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). Deze waarneming werd in NAPOLI-3 niet geëvalueerd.

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 behandelingsschema.

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 dubbellaagige 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 diermodellen 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

NAPOLI-3

De veiligheid en werkzaamheid van ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine (NALIRIFOX) werden geëvalueerd in NAPOLI-3, een gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek met werkzame controle bij 770 patiënten met gemetastaseerd pancreasadenocarcinoom die niet eerder chemotherapie in de metastatische situatie hadden gekregen. De randomisatie werd gestratificeerd naar regio, levermetastasen en ECOG-prestatiestatus. Patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar het krijgen van een van de volgende behandelingen:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² als intraveneus infuus in 90 minuten, gevolgd door oxaliplatine 60 mg/m² als intraveneus infuus in 120 minuten, gevolgd door leucovorine 400 mg/m² intraveneus in 30 minuten, gevolgd door 5-FU 2.400 mg/m² intraveneus in 46 uur, elke 2 weken toegediend.

Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m² als intraveneus infuus in 35 minuten, gevolgd door gemcitabine 1.000 mg/m² intraveneus in 30 minuten op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen.

Bij patiënten die homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel werd ONIVYDE pegylated liposomal gestart in dezelfde dosis (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) en werd de veiligheid nauwlettend bewaakt.

De behandeling werd voortgezet tot door RECIST v1.1 gedefinieerde ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De tumorstatus werd beoordeeld bij baseline en elke 8 weken daarna door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.

De voornaamste uitkomstmaten voor de werkzaamheid waren algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS) en objectief responspercentage (ORP).

De demografische gegevens en patiëntkenmerken bij baseline waren: mediane leeftijd van 65 jaar (bereik: 20-85); 50% 65 jaar of ouder; 56% man; 83% wit; 5% Aziatisch; 3% zwart of Afro-Amerikaans; ECOG-prestatiestatus van 0 bij 43% of 1 bij 57% van de patiënten; 87% levermetastasen.

NAPOLI-3 liet een statistisch significante verbetering zien in OS en PFS voor de NALIRIFOX-arm ten opzichte van de Gem+NabP-arm volgens de oorspronkelijke stratadefinitie in het statistisch analyseplan. Bij de eindanalyse was de mediane OS 11,1 maanden (95%-BI: 10,0; 12,1; HR 0,84 (95%-BI: 0,71; 0,99); p = 0,04) voor de NALIRIFOX-arm en 9,2 maanden (95%-BI: 8,3; 10,6) voor

de Gem+NabP-arm. De resultaten van een bijgewerkte OS-analyse zijn samengevat in tabel 5 en afbeelding 1 (OS).

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten uit het klinische onderzoek NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Bijgewerkte algehele overleving, afsluitingsdatum = 03 oktober 2023		
Aantal sterfgevallen, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Mediane algehele overleving (maanden)	11,1	9,2
(95%-BI)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Risicopercentage (95%-BI) *	0,85 (0,73; 0.99)	
Progressievrije overleving, afsluitingsdatum = 23 juli 2022**		
Dood of progressie, n (%)	249 (65)	259 (67)
Mediane progressievrije overleving (maanden)	7,4	5,6
(95%-BI)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Risicoverhouding (95%-BI) *	0,70 (0,59; 0,84)	
p-waarde †	0,0001	
Objectief responspercentage, afsluitingsdatum = 23 juli 2022		
ORP (95%-BI)	41,8 (36,8; 46,9)	36,2 (31,4; 41,2)
CR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
PR, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX = ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatine/5-fluorouracil/leucovorine;

Gem+NabP = gemcitabine + nab-paclitaxel

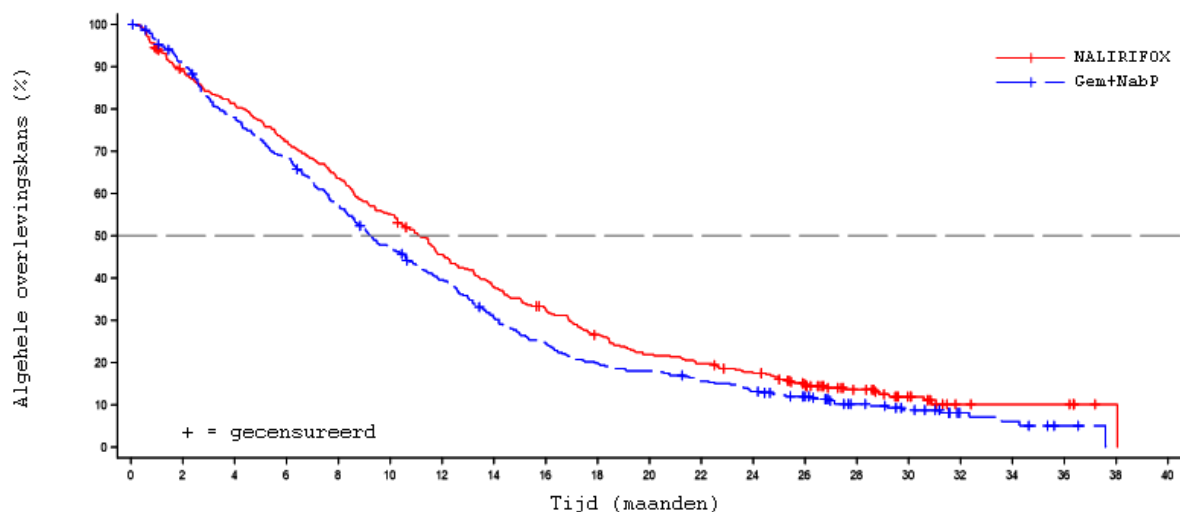
* Op basis van het gestratificeerde proportionele risicomodel van Cox naar ECOG-prestatiestatus bij baseline, regio (Noord-Amerika, Oost-Azië en rest van de wereld) en levermetastasen

** Patiënten werden gecensureerd wanneer er opvolgende antikankertherapie werd gestart of bij terugtrekking van toestemming voor het onderzoek of bij verlies voor follow-up of indien er 2 opeenvolgende tumorbeoordelingen werden gemist, en gevolgd op basis van progressie of dood

† Op basis van gestratificeerde logrank-toets.

Afkortingen: CR = complete respons, PR = partiële respons; BI = betrouwbaarheidsinterval

Afbeelding 1: Kaplan-Meier-curve voor bijgewerkte algehele overleving, afsluitingsdatum = 03 oktober 2023 in NAPOLI-3



Aantal met verhoogd risico:

NALIRIFOX	383	337	308	274	241	209	171	142	119	97	80	72	62	45	29	17	6	5	5	1	0
Gem+NabP	387	345	298	261	218	179	148	113	91	74	67	57	48	38	24	17	8	6	2	0	0

NAPOLI-1

De veiligheid en werkzaamheid van ONIVYDE pegylated liposomal zijn onderzocht tijdens een multinational, 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 6. De algehele overleving wordt verduidelijkt in afbeelding 2.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten van het klinisch onderzoek NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Algehele overleving ¹		
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)
Risicopercantage (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)
Risicopercantage (95%-BI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-waarde ⁴	0,0001	
Objectief responspercentage ²		
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

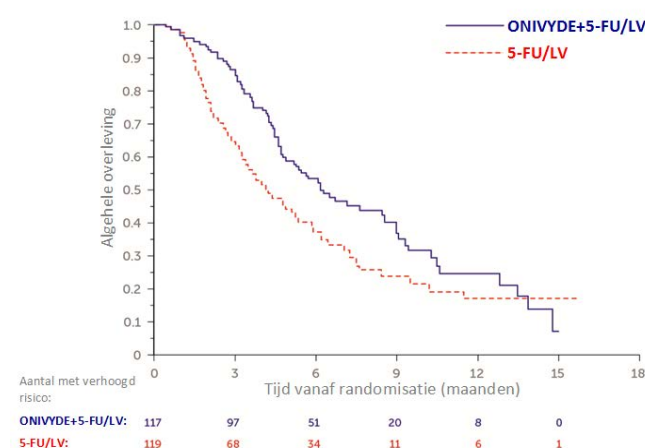
⁴ Niet-gestratificeerde logrank-toets

⁵ Gebaseerd op normale benadering

⁶ Fishers exacte toets

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

Afbeelding 2: Kaplan-Meier-curve voor algehele overleving in NAPOLI-1



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 pancreaskanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch 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 35 en 155 mg/m² bij 1.058 patiënten met kanker aan de hand van farmacokinetische populatieanalyse. De farmacokinetische parameters van totaal irinotecan en SN-38-analyten na de toediening van 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal als monotherapie of als onderdeel van combinatie-chemotherapie en 50 mg/m² in het NALIRIFOX-schema (ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU/LV) zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Samenvatting van geometrisch gemiddelde (geometrische VC) totaal irinotecan en totaal SN-38

Aanvangsdosis (mg/m ²)	Beschrijvende statistieken	Totaal Irinotecan			Totaal SN-38	
		C _{max} [µg/ml]	AUC _{ss} [dag·µg/ml]	t _{1/2} [dag]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{ss} [dag·ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Geometrisch gemiddelde	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometrische VC (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Geometrisch gemiddelde	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometrische VC (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{ss}: oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve bij steady-state per twee weken

t_{1/2}: terminal eliminatiehalfwaardetijd

C_{max} = maximale plasmaconcentratie

VC = variatiecoëfficiënt

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU/leucovorine (NAPOLI-3)

** ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU/leucovorine (NAPOLI-1)

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 is 4 l (verkregen uit farmacokinetische populatieanalyse), 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 carbonzuur (*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 was er geen significant verband tussen UGT1A1*28-polymorfisme (7/7 homozygoot (8%) tegenover niet-7/7 homozygoot) en SN-38-klaring.

Eliminatie

De dispositie van ONIVYDE pegylated 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).

Nierfunctie verminderd

Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctie verminderd. De creatinineklaring bleek geen significante covariabele op SN-38-klaring. Er waren onvoldoende gegevens over patiënten met een ernstige nierfunctie verminderd (CLcr < 30 ml/min) om de invloed ervan op de farmacokinetiek te kunnen beoordelen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverfunctie afgenomen

Er is geen specifiek farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctie afgenomen. In een farmacokinetische populatieanalyse werd een verhoogde bilirubinespiegel geassocieerd met een lagere SN-38-klaring. Een bilirubinespiegel van 1,14 mg/dl (95e percentiel van de algehele populatie) leidt tot een verhoging van de AUC van SN-38 van 32% in vergelijking met de mediane bilirubinespiegel van 0,44 mg/dl (van de 1.055 patiënten die in het model werden geëvalueerd hadden 54 een bilirubinespiegel ≥ 1,14 mg/dl). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met bilirubine >2,8 mg/dl. 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 20 tot 87 jaar, van wie 11% in eerdere onderzoeken en 6,9% in NAPOLI-3 75 jaar of ouder was, duidt erop dat leeftijd geen klinisch effect van betekenis had op de blootstelling aan irinotecan en SN-38.

Geslacht bleek een significante covariabele in de farmacokinetische populatieanalyse met een verhoging van de AUC van irinotecan van 28% en een klinisch betekenisvolle verhoging van de AUC van SN-38 van 32% bij vrouwen, wanneer niet werd gecorrigeerd voor andere covariabelen.

Etniciteit

Uit farmacokinetische populatieanalyse blijkt dat de AUC van irinotecan 32% lager is, en klinisch betekenisvol, bij deelnemers van Aziatische etnische afkomst dan bij deelnemers met een andere etnische afkomst.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

NAPOLI-3

In de blootstelling-veiligheidsanalyse gericht op de gegevens van 360 in het NAPOLI-3-onderzoek opgenomen proefpersonen die behandeld werden met 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal in combinatie met 5-FU, LV en oxaliplatine leek de kans op diarree van graad 3 en hoger of neutropenie van graad 3 of hoger toe te nemen met toenemende blootstelling aan zowel irinotecan als SN-38. De blootstelling-werkzaamheidsrelatie bleek niet statistisch significant te zijn.

NAPOLI-1

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 NAPOLI-1 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 toxiciteitonderzoeken 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 toxiciteitonderzoeken 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 slijmvlieszen, 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 met behulp van een naald die niet groter dan 21 gauge is. 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.

Voor eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas dient ONIVYDE pegylated liposomal te worden toegediend vóór oxaliplatine, gevolgd door LV, gevolgd door 5-FU. Voor behandeling van gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas bij volwassen patiënten die na therapie op basis van gemcitabine progressie hebben vertoond, dient ONIVYDE pegylated liposomal 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 <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN 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. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental 402
83870 Signes
Frankrijk

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

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 voor dit geneesmiddel 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. ETIKETTERING

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 irinotecansucrosofaatzout 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 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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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 alvleesklierkanker (kanker van de alvleesklier die zich al heeft verspreid (‘uitgezaaid’) naar andere delen van het lichaam) bij wie de kanker niet eerder is behandeld of die eerder een kankerbehandeling met het geneesmiddel gemcitabine hebben gekregen.

Voor patiënten bij wie de kanker niet eerder is behandeld, wordt ONIVYDE pegylated liposomal gebruikt in combinatie met andere kankergeneesmiddelen: oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorine.

Voor patiënten die eerder met gemcitabine zijn behandeld, wordt ONIVYDE pegylated liposomal 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 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.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u al wordt behandeld of kort geleden bent behandeld met chemotherapie en/of bestraling of het medicijn tegen schimmel flucytosine.

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:

- fentytoïne, 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, borstvoeding en vruchtbaarheid

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.

Praat voordat u dit middel gaat gebruiken met uw arts over het mogelijke risico van dit middel en de opties om te zorgen dat u nog kinderen kunt krijgen.

Gedurende de behandeling met ONIVYDE pegylated liposomal en gedurende zeven maanden 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.

Als uw kanker niet eerder is behandeld, krijgt u nadat u ONIVYDE pegylated liposomal toegediend heeft gekregen nog drie andere geneesmiddelen: oxaliplatine, leucovorine en 5-fluorouracil.

Als uw kanker eerder is behandeld met een geneesmiddel dat gemcitabine heet, krijgt u nadat u ONIVYDE pegylated liposomal toegediend heeft gekregen 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 last krijgt van zwelling onder de huid (angio-oedeem) en/of symptomen van mogelijke anafylactische/anafylactoïde reacties, bijvoorbeeld als u 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. Ernstige allergische reacties kunnen levensbedreigend zijn. De infusie moet mogelijk worden beëindigd en u moet mogelijk 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 andere bijwerkingen kunnen optreden:

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

Veranderingen in laboratoriumtests

- Lage concentraties witte bloedcellen (neutropenie en leukopenie), lage concentratie rode bloedcellen (anemie)
- Lage concentratie bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Lage concentratie van zouten in het lichaam (bijvoorbeeld kalium, magnesium)

Maag en darmen

- Diarree (dunne of waterdunne en frequente stoelgang)
- Misselijkheid en braken
- Pijn in de maag of in het darmgebied
- Zere mond
- Pijn en zwelling van de bekleding van het maagdarmkanaal (slijmvliesontsteking)

Algemeen

- Gewichtsverlies
- Verminderde eetlust
- Verlies van lichaamsvocht (uitdroging)
- Vermoeidheid en algehele zwakte
- Ongewoon vocht vasthouden in het lichaam, waardoor zwelling in het getroffen weefsel ontstaat (oedeem)
- Koorts

Huid

- Meer haaruitval dan normaal

Zenuwstelsel

- Duizeligheid
- Zenuwschade in armen en benen, wat leidt tot pijn of doof gevoel, branderig en tintelend gevoel (perifere neuropathie)
- Paresthesie, een gevoel als doof gevoel, tintelen, speldenprikgevoel
- Nare smaak in de mond

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

Veranderingen in laboratoriumtests

- Laag gehalte van een bepaald type witte bloedcellen, lymfocyten genaamd, die belangrijk zijn voor het immuunsysteem (lymfopenie)
- Lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)
- Ongewoon laag gehalte albumine (een belangrijk eiwit in het lichaam) in het bloed
- Verhoging van leverenzymen (alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase of gamma-glutamyltransferase) bij bloedonderzoek in het laboratorium
- Hoog gehalte in het bloed van alkalische fosfatase, een eiwit dat helpt bij specifieke chemische processen in het lichaam en dat in veel delen van uw lichaam voorkomt. Een hoog gehalte alkalische fosfatase in uw bloed kan een teken zijn van een lever- of botstoornis

- Verhoogde gehalten van bilirubine (een oranje-geel pigment, afvalproduct van de normale afbraak van rode bloedcellen) in andere laboratoriummetingen die met de werking van de lever te maken hebben
- Verhoogde waarden in andere laboratoriummetingen (internationale genormaliseerde ratio verhoogt) die te maken hebben met de werking van de bloedstolling
- Verhoogd gehalte in het bloed van creatinine, een product dat aangeeft dat de nieren niet goed werken

Maag en darmen

- Ontsteking van de maag en de darmen (gastro-enteritis)
- Ontsteking van de darmen (colitis), ontsteking van de darmen met diarree (enterocolitis), gas, zwelling in de buik
- Indigestie
- Constipatie
- Ziekte waarbij maagzuur in de slokdarm omhoogkomt (gastro-oesofageale refluxziekte)
- Moeite met slikken (dysfagie)
- Aambeien (hemorroiden)
- Droge mond

Algemeen

- Koude rillingen
- Slapeloosheid
- Ongewone reactie op het infuus, met symptomen als kortademigheid, blozen, hoofdpijn, een beknelde gevoel op de borst of in de keel
- Snelle hartslag
- Wazig zien
- Hoofdpijn

Huid

- Jeuk
- Droge huid
- Huiduitslag
- Hand-voetsyndroom – roodheid, zwelling en/of pijn op de handpalmen en/of voetzolen
- Donkerdere gebieden van de huid (hyperpigmentatie)

Zenuwstelsel

- Een syndroom dat cholinerg syndroom heet, met zweten, speekselvloed en buikkrimp
- Giftigheid die een neurologische stoornis veroorzaakt
- Onaangenaam en ongewoon gevoel bij aanraking
- Beven

Infecties

- Infecties, bijvoorbeeld schimmelinfecties in de mond (orale candidiasis), koorts met lage aantallen neutrofielen onder de witte bloedcellen (febriele neutropenie), infecties die te maken hebben met de toediening van het middel in een ader
- Mogelijk levensbedreigende complicatie van de reactie van het hele lichaam op een infectie (septische shock)
- Longontsteking (pneumonie)
- Unrineweginfectie

Bloedvaten

- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Trombo-embolische voorvallen, vorming van een bloedstolsel in een bloedvat (ader of slagader) of verstopping van de belangrijkste slagader van de longen of een van de vertakkingen daarvan (longembolie), of verstopping door een bloedstolsel ergens anders in de bloedsomloop (embolie)

Longen en luchtwegen

- Stemproblemen, hese stem of stem met ongewoon veel ademgeruis
- Kortademigheid
- Ontsteking van de neus en keel
- Hik
- Bloedneus

Nieren

- Plotselinge problemen met de werking van de nieren, wat kan leiden tot vermindering of verlies van de werking van de nieren

Spieren

- Spierzwakte, spierpijn, samentrekkingen van de buikspieren

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

Veranderingen in laboratoriumtests

- Laag gehalte van alle typen bloedcellen (pancytopenie)
- Hemolytische anemie, een overmatige afbraak van rode bloedcellen
- Verhoogd aantal monocytten, verhoogd gehalte van monocytten (een type witte bloedcel) in het bloed
- Verhoogd gehalte in het bloed van troponine I, een eiwit dat op schade aan uw hart wijst
- Totaal eiwit verlaagd, een afname in het eiwitgehalte in het bloed, wat te maken heeft met de werking van de nieren of de lever of met slechte opname
- Creatinineklaring renaal verlaagd, een verminderde klaring van creatinine, wat erop wijst dat de nieren niet goed werken
- Overmatig eiwit in de urine
- Ongewoon gehalte van zouten in het bloed
- Laag chloorgehalte in het bloed (hypochloremie)
- Hoog gehalte urinezuur in het bloed, met als voornaamste symptoom een pijnlijke ontsteking in de gewrichten (jicht)
- Hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)
- Ijzertekort in het bloed

Maag en darmen

- Ontsteking van de slokdarm
- Ontsteking van de bekleding van de endeldarm (het rectum, het einde van de dikke darm)
- Verstopping in het deel van de darm dat volgt op de maag (duodenumobstructie)
- Ongewone spiersamentrekkingen in de slokdarm (de buis die van de mond naar de maag loopt)
- Verlies van beweging in darmspieren (paralytische ileus)
- Verminderde controle over de ontlasting (ontlastingsincontinentie), anale scheuring, problemen met de stoelgang (pijn, moeite of verstopping)
- Bloed in de ontlasting (hematochezie)
- Endeldarmbloeding (rectale bloeding)
- Pijnlijke zweer in de mond (afte), ongewoon en onaangenaam gevoel in de mond, doof gevoel, tintelingen en gevoel van speldenprikken in de mond, ontsteking van de mondhoeken (orale commissuren), verlies of slijtage van weefsel van de mond (mondulceratie)
- Tongaandoening
- Tandcariës, tandvleesaandoening, tandvleesziekte, meer gevoel of gevoeligheid van tanden, ernstige tandvleesontsteking
- Maagaandoening, ontsteking van de bekleding van de maag (gastritis)
- Boeren (eructatie)
- Diverticulitis (een darmziekte)

Algemeen

- Allergische reactie op de werkzame stof of de hulpstoffen
- Oogirritatie, verminderd scherpzien, bindvliesontsteking, een roodheid en ongemak in het oog
- Vertigo, draaiduizeligheid
- Algeheel onwel voelen (malaise)
- Algehele verslechtering van de lichamelijke gezondheid
- Rood, pijnlijk en vaak gezwollen gebied op een lichaamsdeel (ontsteking)
- Falen van een of meer organen tegelijk
- Ongewoon temperatuurgevoel, lichaamstemperatuur lager dan 35 °C (hypothermie)
- Lip en gezicht gezwollen
- Griepachtige symptomen, zoals hoge temperatuur, zere keel, loopneus, hoesten en koude rillingen
- Gebrek aan goede voeding
- Vocht vasthouden rond de tumor

- Overmatig zweten
- Kou in de ledematen

Huid

- Galbulten (gezwollen rode bulten)
- Giftigheid die nagelaandoeningen veroorzaakt, verandering in kleur van de nagelplaten
- Huidwond, roodkleuring van de huid (erytheem), droge huid, gevoelige huid
- Uitslag met blaarachtige wonden gevuld met pus (pustuleuze rash)
- Huidontsteking met blaren (bulleuze dermatitis)
- Generaliseerde exfoliatieve dermatitis, schilferen van de huid of vervelling
- Petechiën, kleine bloedvlekjes onder de huid, en telangiëctasieën, zichtbare, kleine, rechte rode bloedvaten
- Ontstekingsziekte die rode, schilferige plekken op de huid veroorzaakt (psoriasis)
- Droogheid van de vulva en vagina

Zenuwstelsel

- Epileptische aanval
- Bloeding in de hersenen (cerebrale hemorrhagie), plotselinge onderbreking van de doorbloeding van de hersenen vanwege een geblokkeerde bloedtoevoer naar een deel van de hersenen (ischemische beroerte), tijdelijke onderbreking van de bloedtoevoer naar de hersenen (transient ischaemic attack, TIA)
- Niet kunnen ruiken (anosmie), verminderd smaakvermogen van de tong (ageusie)
- Gevoel van onvastheid of duizeligheid (evenwichtsstoornis)
- Overmatige slaperigheid
- Verminderd gevoel van aanraking, pijn en temperatuur
- Beperkingen van cognitieve functie en vaardigheden (intellectuele handicap) en ongewoon gebrek aan energie en aan mentale scherpte (lethargie)
- Geheugenproblemen
- Dreigend, voorbijgaand gevoel van bewustzijnsverlies (presyncope) en flauwvallen (syncope)
- Verwardheid
- Neurose (een mentale stoornis met hoge mate van angst) en depressie

Infecties

- Ontstekingen in het hele lichaam, veroorzaakt door infectie van de galblaas en galwegen (galblaasepsis)
- Koorts veroorzaakt door infectie
- Bacteriële infectie met een ziektekiem genaamd Clostridium difficile
- Slijmvliesinfectie (infectie van de bekleding van lichaamsholtes)
- Furunkel (puist), een bacteriële infectie van haarzakjes
- Infectie van het strottenhoofd (laryngitis)
- Sinusitis, een bijholteontsteking
- Tandinfectie
- Schimmelinfectie van de mond
- Herpes simplex, virusinfectie van de mond (zoals koortslip) of geslachtsdelen
- Schimmelinfectie van de vulva en vagina
- Anaal abces, een gezwollen gebied van de anus waar zich pus ophoopt

Longen en luchtwegen

- Verminderde beschikbaarheid van zuurstof in de lichaamswefsels of verhoogde zuurstoftoevoer naar de lichaamswefsels en organen
- Hoest
- Neusontsteking
- Inklappen van een hele long of een deel van een long (atelectase)
- Ontsteking van de longen (pneumonitis, interstitiële longziekte)

Pijn

- Pijn, pijn op de borst die niet met het hart te maken heeft, pijn in het okselgebied, gewrichtspijn, rugpijn, botpijn, pijn in de ledematen, pijn en ontsteking in meerdere gewrichten (polyarthritis), pijn in de mond en keel (orofaryngeale pijn)
- Pijn op de borst
- Pijn in de mond (paresthesie van de mond)
- Tandvleespijn

- Pijn bij het plassen

Hart en bloedvaten

- Angina pectoris – pijn op de borst, in de kaak en rug bij lichamelijke inspanning en als gevolg van problemen met de bloedtoevoer naar het hart
- Hartaanval
- Krachtige hartslag die snel of onregelmatig kan zijn
- Ongewone elektrische activiteit van het hart die van invloed is op het ritme (elektrocardiogram QT verlengd)
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Ontsteking van een ader (flebitis)
- Onderhuidse bloeding (hematoom)

Lever

- Ontsteking van de galwegen, doorgaans veroorzaakt door bacteriën (cholangitis)
- Ontsteking van de lever als reactie op bepaalde stoffen
- Verminderde uitstroom van gal uit de lever vanwege een verstopping (cholestase)
- Hepatische cytolyse, ontsteking van de lever met verhoogde gehalten van transaminasen in het bloed, stoffen in het bloed die afkomstig zijn uit de lever en die aangeven hoe de lever werkt

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 irinotecansucrosofaatzout 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

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental 402
83870 Signes
Frankrijk

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrijk

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +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
Puh /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://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 met behulp van een naald die niet groter dan 21 gauge is. 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.
- Bij eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas dient ONIVYDE pegylated liposomal te worden toegediend vóór oxaliplatine, gevolgd door leucovorine, gevolgd door 5-fluorouracil.
- Bij de behandeling van gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas bij patiënten die progressie hebben vertoond na therapie op basis van gemcitabine dient ONIVYDE pegylated liposomal 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 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.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.