

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 43 mg irinotekan anhydrøs fri base (som irinotekan sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).

Én ml konsentrat inneholder 4,3 mg irinotekan anhydrøs fri base (som irinotekan sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).

Hjelpestoff med kjent effekt

Én ml konsentrat inneholder 0,144 mmol (3,31 mg) natrium.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon.
Hvit til svakt gul, uklar, isoton liposomal dispersjon.
Konsentratet har en pH på 7,2 og en osmolalitet på 295 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

ONIVYDE pegylated liposomal er godkjent for:

- kombinert med oksaliplatin, 5 fluorouracil (5 FU) og leucovorin (LV), førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas
- kombinert med 5-FU og LV, behandling av metastatisk adenokarsinom i pankreas, hos voksne pasienter med sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

ONIVYDE pegylated liposomal må kun foreskrives og administreres til pasienter av helsepersonell med erfaring i bruk av kreftlegemidler.

ONIVYDE pegylated liposomal tilsvarer ikke andre ikke-liposomale irinotekanformuleringer, og disse skal ikke brukes om hverandre.

Dosering

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres som engangsbehandling, og behandlingen skal fortsette til sykdommen utvikler seg eller ikke lenger tåles av pasienten.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinert med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:

ONIVYDE pegylated liposomal, oksaliplatin, LV og 5-FU skal administreres etter hverandre. Den anbefalte dosen ONIVYDE pegylated liposomal er 50 mg/m² intravenøst over 90 minutter, etterfulgt av oksaliplatin 60 mg/m² intravenøst over 120 minutter, deretter LV 400 mg/m² intravenøst over 30 minutter, og til slutt 5-FU 2400 mg/m² intravenøst over 46 timer. Denne kuren bør administreres annenhver uke.

Oksaliplatin kan avbrytes hvis det ikke tolereres godt, og behandlingen med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV kan videreføres.

Den anbefalte startdosen av ONIVYDE pegylated liposomal hos pasienter som er kjent homozygote for UGT1A1*28-allelen er uforandret, og forblir 50 mg/m² administrert intravenøst over 90 minutter (se pkt. 5.1 og 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal kombinert med 5-fluorouracil og leucovorin:

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin (LV) og 5-fluorouracil (5-FU) skal administreres etter hverandre. Anbefalt dose og regime for ONIVYDE pegylated liposomal er 70 mg/m² intravenøst over 90 minutter, etterfulgt av 400 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 2400 mg/m² 5-FU intravenøst over 46 timer, administrert annenhver uke.

En redusert startdose av ONIVYDE pegylated liposomal på 50 mg/m² bør vurderes hos pasienter som er kjent homozygote for UGT1A1*28-allelet (se pkt. 4.8 og 5.1). En økning av ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 70 mg/m² bør vurderes dersom det tolereres i påfølgende sykluser.

Premedikasjon

Det anbefales å gi pasientene premedikasjon med standardddoser av deksametason (eller et tilsvarende kortikosteroid) sammen med en 5-HT₃-antagonist (eller annet antiemetikum) minst 30 minutter før ONIVYDE pegylated liposomal-infusjon.

Dosejusteringer

Alle doseendringer skal være basert på verste foregående toksisitet. LV-dosen krever ingen justering.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinert med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:

Tabell 1: Anbefalte doseendringer for ONIVYDE pegylated liposomal + oksaliplatin/5-FU/LV

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE [†]		Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU	
Hematologisk toksisitet			
Nøytropeni		En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før det absolutte nøytrofiltallet er ≥ 2.000 celler/mm ³ (2x10 ⁹ /l)	
Grad 3 eller grad 4 (<1,000 celler/mm ³) eller nøytropen feber	Første forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 80 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med 20 %	
	Andre forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 65 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med ytterligere 15 %	
	Tredje forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 50 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med ytterligere 15 %	
	Fjerde forekomst	Avslutt behandlingen	
Trombocytopeni Leukopeni		En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før blodplatetallet er $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (100x10 ⁹ /l). Doseendringer for leukopeni og trombocytopeni er basert på NCIs CTCAE-toksisitetsgradering og er de samme som anbefalt ovenfor ved nøytropeni.	
Ikke-hematologisk toksisitet ^{‡*}			
Diaré		En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før diaréen avtar til $\leq$ grad 1 (avføring 2-3 oftere per dag mer enn før behandling).	

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE[†]	Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU	
Grad 2	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før diaréen avtar til ≤ grad 1 (avføring 2-3 oftere per dag mer enn før behandling).	
Grad 3 eller 4	Første forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 80 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med 20 %
	Andre forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 65 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med ytterligere 15 %
	Tredje forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 50 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med ytterligere 15%
	Fjerde forekomst	Avslutt behandlingen
<u>Alle andre toksisiteter*</u> Grad 3 eller 4	Første forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 80 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med 20 %
	Andre forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 65 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med ytterligere 15 %
	Tredje forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal dosen til 50 % av startdosen Reduser oksaliplatin- og 5-FU-dosen med ytterligere 15 %
	Fjerde forekomst	Avslutt behandlingen
<i>For kvalme og brekninger av grad ≥ 3</i>	Reduser dosen bare hvis det oppstår til tross for optimal antiemetisk behandling	
<u>Hånd-fot-syndrom: Grad 3 eller 4</u>	Første forekomst	Avslutt behandlingen
<u>Enhver grad av nevrocerebellær toksisitet eller ≥ grad 2 av hjertetoksisitet</u>	Første forekomst	Avslutt behandlingen
<u>Anafylaktisk reaksjon</u>	Første forekomst	Avslutt behandlingen
<u>Interstitiell lungesykdom</u>	Første forekomst	Avslutt behandlingen

* Utelukker asteni og anoreksi;

[†] NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, aktuelle versjon

Pasienter som er homozygote for UGT1A1*28-allelet bør starte behandling med ONIVYDE pegylated liposomal i samme dose, og de samme kravene til dosereduksjon skal gjelde.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinert med 5-fluorouracil og leucovorin

For pasienter som starter behandling med 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal, og som ikke trapper opp til 70mg/m², er den anbefalte første dosereduksjonen 43 mg/m² og den andre dosereduksjonen 35 mg/m². Pasienter som trenger ytterligere dosereduksjon, skal avslutte behandlingen.

Pasienter som er kjent homozygote for UGT1A1*28, og som ikke får legemiddelrelaterte toksiske virkninger i løpet av den første behandlingssyklusen (reduisert dose på 50 mg/m²), kan få ONIVYDE pegylated liposomal-dosen økt til en total dose på 70 mg/m² i påfølgende sykluser, basert på toleransen hos den enkelte pasienten.

Tabell 2: Anbefalte doseendringer for ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV ved grad 3–4 toksisitet hos pasienter som ikke er homozygot for UGT1A1*28

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE ¹		Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (hos pasienter som ikke er homozygot for UGT1A1*28)	
Hematologisk toksisitet			
<u>Nøytropeni</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før det absolutte nøytrofiltallet er ≥ 1500 celler/mm ³		
<u>Grad 3 eller grad 4 (< 1000 celler/mm³) eller <u>nøytropen feber</u></u>	<i>Første forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med 25 % (1800 mg/m ²)	
	<i>Andre forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med ytterligere 25 % (1350 mg/m ²)	
	<i>Tredje forekomst</i>	Avslutt behandlingen	
<u>Trombocytopeni</u> <u>Leukopeni</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før blodplatetallet er $\geq 100\,000$ plater/mm ³ Doseendringer ved leukopeni og trombocytopeni er basert på NCIs CTCAE-toksisitetsgradering og er de samme som anbefalt ovenfor ved nøytropeni		
Ikke-hematologisk toksisitet ²			
<u>Diaré</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før diaréen avtar til $\leq$ grad 1 (avføring 2–3 ganger oftere per dag enn før behandling).		
<u>Grad 2</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før diaréen avtar til $\leq$ grad 1 (avføring 2–3 ganger oftere per dag enn før behandling).		
<u>Grad 3 eller 4</u>	<i>Første forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med 25 % (1800 mg/m ²)	
	<i>Andre forekomst</i>	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med ytterligere 25 % (1350 mg/m ²)	
	<i>Tredje forekomst</i>	Avslutt behandlingen	
<u>Kvalme/brekninger</u>	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før kvalme/brekninger avtar til $\leq$ grad 1 eller baseline		
<u>Grad 3 eller 4 (til tross for antiemetisk behandling)</u>	<i>Første forekomst</i>	Optimaliser antiemetisk behandling Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ²	
	<i>Andre forekomst</i>	Optimaliser antiemetisk behandling Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ²	
	<i>Tredje forekomst</i>	Avslutt behandlingen	

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE¹	Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (hos pasienter som ikke er homozygot for UGT1A1*28)	
<u>Levertoksiske, nyretoksiske, respirasjonstoksiske eller andre² toksiske virkninger</u> Grad 3 eller 4	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før bivirkningen avtar til $\leq$ grad 1	
	Første forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 50 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med 25 % (1800 mg/m ²)
	Andre forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² Reduser 5-FU-dosen med ytterligere 25 % (1350 mg/m ²)
	Tredje forekomst	Avslutt behandlingen
Anafylaktisk reaksjon	Første forekomst	Avslutt behandlingen
Interstitiell lungesykdom	Første forekomst	Avslutt behandlingen

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, aktuelle versjon

² Utelukker asteni og anoreksi; asteni og anoreksi av grad 3 krever ingen dosejustering.

Tabell 3: Anbefalte doseendringer for ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV ved grad 3–4 toksisitet hos pasienter som er homozygot for UGT1A1*28

Toksisitetsgrad (verdi) etter NCI CTCAE¹	Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (hos pasienter som er homozygot for UGT1A1*28 uten tidligere økning³ til 70 mg/m²)	
Bivirkninger² grad 3 eller 4	En ny behandlingssyklus skal ikke påbegynnes før bivirkningen avtar til $\leq$ grad 1	
	Første forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 43 mg/m ² 5-FU-doseendring som i tabell 1
	Andre forekomst	Reduser ONIVYDE pegylated liposomal-dosen til 35 mg/m ² 5-FU-doseendring som i tabell 1
	Tredje forekomst	Avslutt behandlingen
Anafylaktisk reaksjon	Første forekomst	Avslutt behandlingen
Interstitiell lungesykdom	Første forekomst	Avslutt behandlingen

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events aktuelle versjon

² Utelukker asteni og anoreksi; asteni og anoreksi av grad 3 krever ingen dosejustering

³ Dersom en økning i dosen av ONIVYDE pegylated liposomal til 70 mg/m² tolereres i påfølgende sykluser, skal a doseendringer som anbefalt i tabell 2 følges.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført en egen studie av nedsatt leverfunksjon med ONIVYDE pegylated liposomal. Bruk av ONIVYDE pegylated liposomal skal unngås hos pasienter med bilirubin > 2,0 mg/dl, eller aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) > 2,5 ganger den øvre grensen for normal (ULN) eller > 5 ganger ULN hvis det finnes levermetastaser (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført en egen studie av nedsatt nyrefunksjon med ONIVYDE pegylated liposomal. Det anbefales ikke dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se

pkt. 4.4 og 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{cr} < 30$ ml/min).

Eldre

Ca. førtini prosent (49,6 %) i NAPOLI-3 og førtien (41 %) i NAPOLI-1 av pasientene som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal var ≥ 65 år. Dosejustering anbefales ikke.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ONIVYDE pegylated liposomal hos barn og ungdom ≤ 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

ONIVYDE pegylated liposomal er til intravenøs bruk. Konsentratet må fortynnes før administrering og gis som en enkelt intravenøs infusjon over 90 minutter. Se pkt. 6.6 for nærmere informasjon.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoxisk legemiddel. Bruk av hansker, vernebriller og beskyttelseskler er anbefalt ved håndtering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal. Gravide personale skal ikke håndtere ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Kontraindikasjoner

Tidligere alvorlig overfølsomhet overfor irinotekan eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

ONIVYDE pegylated liposomal er en liposomal formulering av irinotekan og har andre farmakokinetiske egenskaper enn ikke-liposomal irinotekan. Dosekonsentrasjonen og -styrken er forskjellig sammenlignet med ikke-liposomal irinotekan. ONIVYDE pegylated liposomal tilsvarer ikke andre ikke-lipomale irinotekanformuleringer, og disse skal ikke brukes om hverandre.

Ingen nytte av ONIVYDE pegylated liposomal har blitt påvist hos det begrensede antallet pasienter med tidligere eksponering for ikke-liposomal irinotekan.

Myelosuppresjon/nøytropeni

Det anbefales å overvåke full blodstatus under ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Pasientene må være klar over risikoen for nøytropeni og betydningen av feber. Febril nøytropeni (kroppstemperatur > 38 °C og nøytrofiltall ≤ 1000 celler/mm³) skal behandles akutt på sykehus med bredspektret intravenøs antibiotika. Det har blitt observert sepsis med nøytropen feber og påfølgende septisk sjokk med fatalt utfall hos pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas, som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal.

Hos pasienter som har opplevd alvorlige hematologiske bivirkninger, anbefales dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2). Pasienter med alvorlig benmargssvikt skal ikke behandles med ONIVYDE pegylated liposomal.

Tidligere abdominal bestråling øker risikoen for alvorlig nøytropeni og febril nøytropeni etter ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Det anbefales nøye overvåking av blodtelling, og bruk av myeloide vekstfaktorer skal vurderes for pasienter med tidligere abdominal bestråling. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som får ONIVYDE pegylated liposomal samtidig med strålebehandling.

Pasienter med mangelfull glukuronidering av bilirubin, som pasienter med Gilberts syndrom, kan ha høyere risiko for myelosuppresjon ved behandling med ONIVYDE pegylated liposomal.

Immunsuppressiv virkning og vaksiner

Administrering av levende eller levende, svekkede vaksiner til pasienter med immunforsvar som er nedsatt av kjemoterapeutika, inkludert ONIVYDE pegylated liposomal, kan føre til alvorlige eller fatale infeksjoner. Vaksiner med levende vaksiner skal derfor unngås. Ikke-levende eller inaktiverede vaksiner kan administreres, men responsen på slike vaksiner kan imidlertid være svekket.

Interaksjoner med sterke CYP3A4-induktorer

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres med sterke CYP3A4-enzyminduktorer som antiepileptika (fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin), rifampin, rifabutin og johannesurt med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer. Det er ikke definert en egnet startdose for pasienter som tar slike antiepileptika eller andre sterke induktorer. Det bør overveies å erstatte disse med ikke-enzyminduserende behandling minst 2 uker før oppstart av ONIVYDE pegylated liposomal-behandling (se pkt. 4.5).

Interaksjoner med sterke CYP3A4-hemmere eller sterke UGT1A1-hemmere

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres med sterke CYP3A4-enzymhemmere (f.eks. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir, vorikonazol). Sterke CYP3A4-hemmere skal seponeres minst 1 uke før ONIVYDE pegylated liposomal-behandling startes.

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke administreres med sterke UGT1A1-hemmere (f.eks. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) med mindre det ikke finnes andre behandlingsalternativer.

Diaré

ONIVYDE pegylated liposomal kan forårsake alvorlig og livstruende diaré. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke gis til pasienter med tarmobstruksjon eller kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Diaré kan oppstå tidlig (debutere $\leq$ 24 timer etter å ha begynt med ONIVYDE pegylated liposomal) eller sent ($>$ 24 timer) (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med tidlig diaré eller kolinerge symptomer bør profylaktisk eller terapeutisk atropin vurderes med mindre det er kontraindisert. Pasienter må gjøres oppmerksom på risikoen for forsinket diaré som kan være svekkende og, i sjeldne tilfeller, livstruende, siden vedvarende løs eller vandig avføring kan føre til dehydrering, elektrolyttubalanse, kolitt, gastrointestinal (GI) ulcerasjon, infeksjon eller sepsis.

Så snart første flytende avføring opptrer, skal pasienten begynne å drikke store mengder elektrolytt holdig drikke. Pasientene skal ha loperamid (eller tilsvarende) lett tilgjengelig for å begynne behandling ved sen diaré. Behandling med loperamid skal igangsettes ved første forekomst av mindre fast eller løs avføring, eller så snart det oppstår hyppigere tarmbevegelser enn normalt (maks. 16 mg/dag). Loperamid skal gis til pasienten har vært fri for diaré i minst 12 timer. For å unngå kraftig diaré bør du stoppe alle laktoseholdige produkter, sørge for god hydrering og spise et fettfattig kosthold.

Hvis diaréen vedvarer i mer enn 24 timer mens pasienten bruker loperamid, skal støttende behandling med oral antibiotika (f.eks. fluorkinolon i 7 dager) vurderes. Loperamid skal ikke brukes i mer enn 48 timer sammenhengende på grunn av risiko for paralytisk ileus. Hvis diaréen vedvarer i mer enn 48 timer, avbryt behandling med loperamid, overvåk og erstatt elektrolytter i væske og fortsett med antibiotisk støttebehandling til ledsagende symptomer er behandlet.

En ny behandlingssyklus bør ikke påbegynnes før diaréen har gått tilbake til $\leq$ grad 1 (avføring 2–3 ganger oftere per dag enn før -behandling).

Etter diaré av grad 3 eller 4 skal den påfølgende ONIVYDE pegylated liposomal-dosen reduseres (se pkt. 4.2).

Kolinerge reaksjoner

Tidlig diaré kan være ledsaget av kolinerge symptomer som rhinitt, økt spyttdannelse, hetetokter, diaforese, bradykardi, miose og hyperperistaltikk. Ved kolinerge symptomer skal atropin gis.

Reaksjoner ved overfølsomhet, inkludert akutte infusjonsrelaterte reaksjoner

Det ble rapportert om infusjonsreaksjoner, primært bestående av utslett, urtikaria, periorbitalt ødem eller pruritus, hos pasienter som fikk ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Nye bivirkninger (alle av grad 1 eller grad 2) forekom generelt tidlig under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen, og kun 2 av 10 pasienter ble registrert med bivirkninger etter den femte dosen. Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert akutt infusjonsreaksjon, anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon og angioødem, kan forekomme. ONIVYDE pegylated liposomal skal seponeres ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.2).

Tidligere Whipple-operasjon

Pasienter med tidligere Whipple-operasjon har høyere risiko for alvorlige infeksjoner etter ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-FU og leucovorin. Pasientene skal overvåkes for tegn på infeksjoner.

Karsykdommer

ONIVYDE pegylated liposomal har vært forbundet med tromboemboliske komplikasjoner, slik som lungeemboli, venetrombose og arteriell tromboemboli. En grundig anamnese skal opptas for å identifisere pasienter med flere risikofaktorer i tillegg til underliggende neoplasme. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på tromboemboli og rådes til å kontakte lege eller sykepleier umiddelbart dersom slike tegn eller symptomer oppstår.

Lungetoksisitet

Interstitiell lungesykdomslignende (ILD-lignende) hendelser med dødelig utfall har forekommet hos pasienter som fikk ikke-liposomal irinotekan. I NAPOLI-3-studien ble det rapportert om pneumonitt hos 0,3 % av pasientene som fikk ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin og 5-FU/LV. Risikofaktorer omfatter allerede eksisterende lungesykdom, bruk av pneumotoksiske legemidler, kolonistimulerende faktorer eller tidligere strålebehandling. Pasienter med risikofaktorer må overvåkes nøye med tanke på respirasjonssymptomer før og under ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Et retikulo-nodulært mønster ble observert ved røntgen av brystet hos en liten prosentandel av pasientene som deltok i en klinisk studie med irinotekan. ONIVYDE pegylated liposomal-behandling skal avbrytes ved ny eller tiltagende dyspné, hoste og feber, i påvente av diagnostisk vurdering. ONIVYDE pegylated liposomal skal seponeres hos pasienter med bekreftet ILD-diagnose (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med hyperbilirubinemi hadde høyere konsentrasjoner av total SN-38 (se pkt. 5.2) og derfor økt risiko for nøytropeni. Full blodstatus skal overvåkes regelmessig hos pasienter med total bilirubin på 1,0–2,0 mg/dl. Forsiktighet må utvises hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 2 ganger øvre normalgrense (ULN); transaminaser > 5 ganger ULN). Forsiktighet må utvises når ONIVYDE pegylated liposomal gis i kombinasjon med andre hepatotoksiske legemidler, spesielt hos pasienter med tidligere nedsatt leverfunksjon.

Undervektige pasienter (kroppsmasseindeks < 18,5 kg/m²)

I NAPOLI-1 opplevde 5 av 8 undervektige pasienter bivirkninger av grad 3 eller 4, hovedsakelig myelosuppresjon, mens 7 av de 8 pasientene måtte endre dosen ved å øke intervallet mellom dosene

eller ved dosereduksjon eller -seponering. Forsiktighet må utvises ved bruk av ONIVYDE pegylated liposomal hos pasienter med kroppsmasseindeks $< 18,5 \text{ kg/m}^2$.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 33,1 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,65 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Informasjon om legemiddelinteraksjoner med ONIVYDE pegylated liposomal er hentet fra publisert vitenskapelig litteratur for ikke-liposomal irinotekan.

Interaksjon som påvirker bruken av ONIVYDE pegylated liposomal

Sterke CYP3A4-induktorer

Pasienter som samtidig får ikke-liposomal irinotekan og CYP3A4-enzyminduserende antiepileptika som fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin, har vesentlig redusert eksponering for irinotekan (AUC redusert med 12 % med johannesurt, 57–79 % med fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) og SN-38 (AUC redusert med 42 % med johannesurt, 36–92 % med fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin). Derfor kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal og CYP3A4-induktorer redusere den systemiske eksponeringen for ONIVYDE pegylated liposomal.

Sterke CYP3A4-hemmere og UGT1A1-hemmere

Pasienter som får samtidig ikke-liposomal irinotekan og ketokonazol, en CYP3A4- og UGT1A1-hemmer, har 109 % økt eksponering for SN-38. Derfor kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal og andre hemmere av CYP3A4 (f.eks. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, vorikonazol) øke den systemiske eksponeringen for ONIVYDE pegylated liposomal. Basert på legemiddelinteraksjonen mellom ikke-liposomal irinotekan og ketokonazol kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal og andre hemmere av UGT1A1 (f.eks. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) også øke den systemiske eksponeringen for ONIVYDE pegylated liposomal.

Ifølge den farmakokinetiske populasjonsanalysen forandrer ikke samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV farmakokinetikken til ONIVYDE pegylated liposomal.

Antineoplastiske midler (inkludert flucytosin som et prodrug for 5-fluorouracil)

Bivirkninger av irinotekan, slik som myelosuppresjon, kan forverres av andre antineoplastiske midler med en tilsvarende bivirkningsprofil.

ONIVYDE pegylated liposomal har ingen kjente interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen med ONIVYDE pegylated liposomal og 7 måneder etter. Menn bør bruke kondom under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal og 4 måneder etter.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av ONIVYDE pegylated liposomal hos gravide kvinner. ONIVYDE pegylated liposomal kan skade fosteret når det administreres til den gravide kvinnen, ettersom virkestoffet irinotekan har vist seg å være embryotoksisk og teratogent hos dyr (se pkt. 5.3). Basert på resultater fra dyrestudier og virkningsmekanismen til irinotekan skal derfor ONIVYDE

pegylated liposomal ikke brukes under graviditet, med mindre det er helt nødvendig. Hvis ONIVYDE pegylated liposomal brukes under graviditet, eller hvis pasienten oppdager at hun er gravid under behandlingen, må pasienten informeres om risikoen for skade på fosteret.

Amming

Det er ukjent om ONIVYDE pegylated liposomal eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av risikoen for alvorlige bivirkninger av ONIVYDE pegylated liposomal hos spedbarn som ammes er ONIVYDE pegylated liposomal kontraindisert ved amming (se punkt 4.3). Pasientene skal ikke amme før én måned etter den siste dosen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på virkningen av ONIVYDE pegylated liposomal på fertilitet hos mennesker. Ikke-liposomal irinotekan har vist seg å forårsake atrofi i reproduksjonsorganer hos hanner og hunner etter flere daglige doser av irinotekan hos dyr (se pkt. 5.3). Før oppstart av behandling med ONIVYDE pegylated liposomal bør man vurdere å gi pasienter råd om kjønnscelebevaring.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ONIVYDE pegylated liposomal har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene skal utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

ONIVYDE pegylated liposomal kombinert med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin (NALIRIFOX):

Følgende bivirkninger, relatert til administrering av ONIVYDE pegylated liposomal, ble rapportert hos 370 pasienter som ble behandlet i kombinasjon med oksaliplatin/5-FU/LV, og som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi for metastatisk adenokarsinom i pankreas.

De vanligste bivirkningene (insidens ≥ 20 %) var diaré, kvalme, oppkast, redusert appetitt, tretthet, asteni, nøyтроpeni, redusert nøyтроfilitall og anemi. De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 5 % grad 3 eller 4) var diaré, kvalme, oppkast, redusert appetitt, tretthet, asteni, nøyтроpeni, redusert nøyтроfilitall, anemi og hypokalemi. De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) var diaré, kvalme, oppkast og dehydrering.

Bivirkninger som førte til permanent seponering av ONIVYDE pegylated liposomal forekom hos 9,5 % av pasientene; den hyppigste bivirkningen som førte til seponering var nøyтроpeni.

Dosereduksjon av ONIVYDE pegylated liposomal på grunn av bivirkninger (uavhengig av vurdering av årsakssammenheng) forekom hos 52,4 % av pasientene; de hyppigste bivirkningene som krevde dosereduksjon (≥ 5 %) var diaré, kvalme, nøyтроpeni og redusert nøyтроfilitall.

ONIVYDE pegylated liposomal ble avbrutt på grunn av bivirkninger (uavhengig av vurdering av årsakssammenheng) hos 1,9 % av pasientene; de hyppigste bivirkningene som krevde avbrudd var overfølsomhet og infusjonsrelaterte reaksjoner som forekom hos 0,5 % av pasientene.

ONIVYDE pegylated liposomal kombinert med 5-fluorouracil og leucovorin:

Følgende bivirkninger, til administrering av ONIVYDE pegylated liposomal, er rapportert hos 264 pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas, behandlet etter sykdomsprogresjon etter gemcitabinbasert behandling.

De mest vanlige bivirkningene (forekomst ≥ 20 %) ved ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV var diaré, kvalme, brekninger, redusert appetitt, nøyтроpeni, fatigue (tretthet), asteni, anemi, stomatitt og pyreksi. De mest vanlige alvorlige bivirkningene (≥ 2 %) ved ONIVYDE pegylated liposomal-behandling var diaré, brekninger, febril nøyтроpeni, kvalme, pyreksi, sepsis, dehydrering, septisk sjokk, pneumoni, akutt nyresvikt og trombocytopeni.

Andelen bivirkninger som førte til permanent seponering av behandlingen var 11 % for ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen.

De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponering var infeksjon og diaré for ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen.

Bivirkningstabell

Bivirkninger beskrevet i dette avsnittet kommer fra studiedataer og erfaring etter markedsføring av ONIVYDE pegylated liposomal.

Bivirkninger som kan oppstå under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal er oppsummert nedenfor og er vist etter organklassesystem og frekvenskategori (tabell 4). Innenfor hvert organklassesystem og frekvenskategori er bivirkninger presentert etter avtagende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene som brukes for bivirkninger er: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)* og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Bivirkninger rapportert hos pasienter som er behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal behandling

SOC Hyppighet*	I kombinasjon med oksaliplatin/5-FU/LV (i NAPOLI-3)	I kombinasjon med 5-FU/LV (i NAPOLI-1 og erfaring etter markedsføring)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Vanlig	Sepsis, Urinveisinfeksjon, Candida-infeksjon, Nasofaryngitt	Septisk sjokk, sepsis, lungebetennelse, febril nøytropeni, gastroenteritt, oral candidiasis
Uvanlig	Divertikulitt, Lungebetennelse, Anal abscess, Febril infeksjon, Gastroenteritt, Slimhinneinfeksjon, Oral soppinfeksjon, Clostridium difficile-infeksjon, Konjunktivitt, Furunkel, Herpes simplex, Laryngitt, Periodontitt, Pustuløst utslett, Bihulebetennelse, Tanninfeksjon, Vulvovaginal mykotisk infeksjon	Sepsis i galleveiene
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		
Uvanlig	Peritumoralt ødem	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Svært vanlig	Anemi, Nøytropeni, Trombocytopeni	Nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni
Vanlig	Febril nøytropeni, Leukopeni, Lymfopeni	Lymfopeni
Uvanlig	Pancytopeni, hemolytisk anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet		
Uvanlig	Overfølsomhet	Overfølsomhet
Ikke kjent		Anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon Angioødem
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Svært vanlig	Hypokalemi, redusert appetitt,	Hypokalemi, Hypomagnesemi, Dehydrering, redusert appetitt
Vanlig	Dehydrering, Hyponatremi, Hypofosfatemi, Hypomagnesemi, Hypoalbuminemi, Hypokalsemi	Hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi
Uvanlig	Elektrolyttubalanse, Hyperkalsemi, Celledød, Hypokloremi, Urinsyregikt, Hyperglykemi, Hyperkalemi, Jernmangel, Underernæring	

SOC Hyppighet*	I kombinasjon med oksaliplatin/5-FU/LV (i NAPOLI-3)	I kombinasjon med 5-FU/LV (i NAPOLI-1 og erfaring etter markedsføring)
Psykiatriske lidelser		
Vanlig		Søvnløshet
Uvanlig	Søvnløshet, Forvirringstilstand, Depresjon, Nevrose	
Nevrologiske sykdommer		
Svært vanlig	Perifer nevropati, Dysgeusi, Parestesi	Svimmelhet
Vanlig	Skjelving, Nevrotoksisitet, Dysestesi, Kolinergt syndrom, Hodepine, Svimmelhet	Kolinergt syndrom, Dysgeusi
Uvanlig	Anfall, Hjerneblødning, Hjerneiskemi, Iskemisk hjerneslag, Anosmi, Ageusia, Balanseforstyrrelse, Hypersomni, Hypoestesi, Intellektuell funksjonsnedsettelse, Sløvhet, Hukommelsessvikt, Presynkope, Synkope, Forbigående iskemisk anfall	
Øyesykdommer		
Vanlig	Uklart syn	
Uvanlig	Øyeirritasjon, Nedsatt synsskarphet	
Sykdommer i øre og labyrint		
Uvanlig	Svimmelhet	
Hjertesykdommer		
Vanlig	Takykardi	Hypotensjon
Uvanlig	Angina pectoris, Akutt hjerteinfarkt, Palpitasjoner	
Karsykdommer		
Vanlig	Hypotensjon, Tromboemboliske hendelser	Lungeemboli, Thomboemboliske hendelser
Uvanlig	Hypertensjon, Perifer forkjølelse, Hematom, Flebitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Vanlig	Lungeemboli, Hikke, Dyspné, Epistaxis	Dyspné, Dysfoni
Uvanlig	Smerter i svelget, Hoste, Hyperoksi, Nesebetennelse, Atelektase, Dysfoni, Pneumonitt	Hypoksi, Interstitiell lungesykdom (inkludert pneumonitt)
Gastrointestinale sykdommer		
Svært vanlig	Diaré, Kvalme, Oppkast, Abdominale smerter/ubehag, Stomatitt	Diaré, Oppkast, Kvalme, Magesmerter, Stomatitt
Vanlig	Kolitt, Enterokolitt, Forstoppelse, Munntørhet, Flatulens, Abdominal distensjon, Dyspepsi, Gastroøsofageal reflukssykdom, Hemoroider, Dysfagi,	Kolitt, Hemoroider
Uvanlig	Gastrointestinal toksisitet, Duodenal obstruksjon, Analinkontinens, Aftøs ulcus, Oral dysestesi, Oral smerte, Tungelidelse, Analfissur, Angulær cheilitt, Dyschezia, Parestesi oral, Tannkaries, Eructasjon, Magesykdom, Gastritt, Gingivalsykdom, Gingivalsmerter,	Øsofagitt, Proktitt

SOC Hyppighet*	I kombinasjon med oksaliplatin/5-FU/LV (i NAPOLI-3)	I kombinasjon med 5-FU/LV (i NAPOLI-1 og erfaring etter markedsføring)
	Hematochezia, Hyperestesi tenner, Ileus paralytisk, Hevelse i leppene, Mundsår, Spasmer i spiserøret, Periodontal sykdom, Rektal blødning	
Sykdommer i lever og galleveier		
Vanlig	Hyperbilirubinemi	Hypoalbuminemi
Uvanlig	Kolangitt, Hepatitt toksisk, Kolestase, Hepatisk cytolyse,	
Hud- og underhudssykdommer		
Svært vanlig	Alopecia	Alopecia
Vanlig	Tørr hud, Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom, Utslett, Hyperpigmentering i huden	Pruritus
Uvanlig	Pruritus, Hyperhidrose, Dermatitt bulløs, Dermatitt eksfoliativ generalisert, Erytem, Negletoksisitet, Papler, Petekkier, Psoriasis, Sensitiv hud, Hudeksfoliering, Hudlesjon, Telangiektasi, Urticaria	Urtikaria, Utslett, Misfarging av neglene
Ikke kjent		Erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Vanlig	Muskelsvakhet, Myalgi, Muskelspasmer	
Uvanlig	Artralgi, Rygg smerter, Beinsmerter, Smerter i ekstremiteter, Polyartritt	
Sykdommer i nyre og urinveier		
Vanlig	Akutt nyreskade	Akutt nyresvikt
Uvanlig	Nedsatt nyrefunksjon, Nyresvikt, Dysuri, Proteinuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		
Uvanlig	Vulvovaginal tørrhet	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Svært vanlig	Asteni, Slimhinnebetennelse	Pyreksi, Perifert ødem, Slimhinnebetennelse, Asteni
Vanlig	Pyreksi, Ødem, Frysninger	Infusjonsrelatert reaksjon, Ødem
Uvanlig	Utilpasshet, Generell fysisk helsesvekkelse, Betennelse, Multiorgandysfunksjonssyndrom, Influenalignende sykdom, Ikke-kardiale brystmerter, Axillarsmerter, Brystmerter, Hypotermi, Smerter, Hevelse i ansiktet, Temperaturintoleranse, Xerose	
Undersøkelser		
Svært vanlig	Vekten går ned	Vekten går ned
Vanlig	Forhøyede transaminaser (ALAT og ASAT), Forhøyet alkalisk fosfatase i blodet, Forhøyet gammaglutamyltransferase, Forhøyet kreatinin i blodet	Forhøyet bilirubin, Forhøyede transaminaser (ALAT og ASAT), Forhøyet internasjonal normalisert ratio

SOC Hyppighet*	I kombinasjon med oksaliplatin/5-FU/LV (i NAPOLI-3)	I kombinasjon med 5-FU/LV (i NAPOLI-1 og erfaring etter markedsføring)
Uvanlig	Forhøyet internasjonal normalisert ratio, Protein totalt redusert, Kreatinin renal clearance redusert, Elektrokardiogram QT forlenget, Økt antall monocytter, Forhøyet troponin I	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
Vanlig	Infusjonsrelatert reaksjon	

* Sjelden forekomst kan ikke estimeres ut fra NAPOLI-1-studien på grunn av det lille utvalget.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Myelosuppresjon

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:
Dødelige hendelser var febril nøytropeni eller pancytopeni, som begge forekom hos 0,3 % av pasientene som fikk NALIRIFOX-armen.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:
Myelosuppresjon (nøytropeni/leukopeni, trombocytopeni og anemi) var mer vanlig i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen sammenlignet med kontrollarmen med 5-FU/LV.

Nøytropeni/leukopeni

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:
Leukopeni av grad 3 eller 4 forekom hos 0,8 % av pasientene som fikk NALIRIFOX.
I NAPOLI-3, der ONIVYDE pegylated liposomal pluss oksaliplatin/5-FU/LV (NALIRIFOX) ble sammenlignet med gemcitabin pluss nab-paklitaksel (Gem+NabP), viste sikkerhetsdataene en høyere forekomst av nøytropeni i Gem+NabP-armen. Nøytropeni av grad 3 eller 4, redusert nøytrofiltall og febril nøytropeni forekom hos henholdsvis 14,1 %, 9,7 % og 1,9 % av pasientene som fikk NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:
Nøytropeni/leukopeni var den mest fremtredende vesentlige hematologiske toksisiteten. Nøytropeni av grad 3 eller mer forekom oftere hos pasienter som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (27,4 %), sammenlignet med pasienter som ble behandlet med 5-FU/LV (1,5 %). Nøytrophen feber/sepsis forekom oftere i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-kombinasjonsarmen [hos 4 pasienter (3,4 %)] sammenlignet med kontrollarmen med 5-FU/LV [hos 1 pasient (0,7 %)].
Median tiden til nadir for $\geq$ grad 3 nøytropeni er 23 (spennvidde 8-104) dager etter første behandlingsdose med ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocytopeni

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:
Trombocytopeni av grad 3 eller 4 forekom hos 0,5 % av pasientene som fikk NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:
Trombocytopeni av grad 3 eller mer forekom hos 2,6 % av pasientene som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV og 0 % hos pasientene som ble behandlet med 5-FU/LV.

Anemi

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:
Anemi av grad 3 eller 4 forekom hos 7,3 % av pasientene som fikk NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:

Anemi av grad 3 eller mer forekom hos 10,3 % av pasientene som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV og hos 6,7 % av pasientene som ble behandlet med 5-FU/LV.

Akutt nyresvikt

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:

I NAPOLI-3 forekom nedsatt nyrefunksjon hos 0,3 % av pasientene, og var av grad 3 eller 4, nyresvikt forekom med grad 1-4 hos 0,5 % av pasientene, hvorav 0,3 % var av grad 3 eller 4, akutt nyreskade forekom med grad 1-4 hos 1,1 % av pasientene, hvorav 0,8 % var av grad 3 eller 4 hos pasienter som fikk NALIRIFOX. Forhøyet kreatinin i blodet forekom med grad 1 til 4 hos 1,4 % av pasientene, blant dem var 0,3 % av grad 3 eller 4. Nedsatt kreatininclearance forekom med grad 1 eller 2 hos 0,3 % av pasientene som fikk NALIRIFOX. Det var ett tilfelle (0,3 %) av nyresvikt med dødelig utfall i NALIRIFOX-armen.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:

Nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt har blitt påvist i NAPOLI-1, vanligvis hos pasienter som får volumtap som følge av kvalme/brekninger og/eller diaré. Det ble rapportert om akutt nyresvikt hos 6 av 117 pasienter (5,1 %) i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen,

Diaré og relaterte bivirkninger

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:

I NAPOLI-3 viste sikkerhetsdata en høyere forekomst av diaré i NALIRIFOX-armen for alle grader og for grad 3 eller 4. Diaré av grad 1 til 4 forekom hos 64,3 % av pasientene, og diaré av grad 3 eller 4 forekom hos 19,5 % av pasientene som fikk NALIRIFOX-armen. Kolinerge reaksjonsmanifestasjoner som rhinitt, rhinoré, hypersekresjon av spytt, flushing, hetetokter og økt tåreflod ble rapportert hos pasienter som fikk NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:

I NAPOLI-1 forekom diaré av grad 3 eller grad 4 hos 12,8 % av dem som fikk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. For pasienter som fikk sen diaré, var median tid før diareen debuterte 8 dager etter den forrige dosen ONIVYDE pegylated liposomal. Tidlig diaré, som typisk oppstår ≤ 24 timer etter doseadministrering, kan forekomme og er vanligvis forbigående. Tidlig diaré kan også være ledsaget av kolinerge symptomer som kan omfatte rhinitt, økt spyttdannelse, hetetokter, diaforese, bradykardi, miose og hyperperistaltikk som kan fremkalle mage kramper. Tidlig diaré oppsto hos 29,9 %, og kolinerge hendelser hos 3,4 % som fikk ONIVYDE pegylated liposomal +5 FU/LV.

Infusjonsreaksjon

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:

I NAPOLI-3 forekom infusjonsrelaterte reaksjoner hos 1,4 % av pasientene som fikk NALIRIFOX. Alle var milde eller moderate (grad 1 og 2).

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:

I NAPOLI-1 ble det rapportert om akutte infusjonsreaksjoner hos 6,8 % i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Samlet sett ble det ikke rapportert om betydelige kliniske sikkerhetsmessige forskjeller mellom pasienter ≥ 65 år og pasienter < 65 år.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin:

I NAPOLI-3 var medianalderen 65 år (spredning fra 20 til 85 år), 50,1 % av pasientene var minst 65 år og 6,9 % av pasientene var 75 år eller eldre. Sikkerhetsdataene fordelt på aldersgrupper var i samsvar med dataene for NALIRIFOX-armen i hele populasjonen.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-fluorouracil og leucovorin:

I NAPOLI-1 ble det observert en høyere forekomst av seponering hos pasienter mellom ≥ 65 år og pasienter < 65 år som ble behandlet med ONIVYDE pegylated liposomal +5 FU/LV (henholdsvis 14,8 % vs. 7,9 %), og i noen tilfeller forsvant ikke bivirkningene. Bivirkninger av grad 3 eller mer, og alvorlige bivirkninger oppstått under behandling, forekom oftere hos pasienter < 65 år (84,1 % og 50,8 %) sammenlignet med pasienter ≥ 65 år (68,5 % og 44,4 %). I studien av adenokarsinom i pankreas opplevde derimot pasienter > 75 år ($n = 12$) oftere alvorlige bivirkninger, økt intervall mellom dosene, dosereduksjon og seponering sammenlignet med pasienter ≤ 75 år ($n = 105$) ved behandling med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Asiatisk populasjon

Sammenlignet med europeere ble det hos asiatiske pasienter observert i NAPOLI-1 lavere forekomst av diaré [14 (19,2 %) av 73 europeere hadde diaré $\geq$ grad 3 diaré, og 1 av 33 (3,3 %) asiater hadde diaré $\geq$ grad 3], men høyere forekomst av, og alvorligere, nøytropeni. Hos pasienter som fikk ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV var forekomsten av nøytropeni $\geq$ grad 3 høyere blant asiatiske pasienter [18 av 33 (55 %)] sammenlignet med europeiske pasienter [13 av 73 (18 %)]. Det ble rapportert om nøytropen feber / nøytropen sepsis hos 6 % av de asiatiske pasientene sammenlignet med 1 % av de europeiske pasientene. Dette samsvarer med den farmakokinetiske populasjonsanalysen, som viste lavere eksponering for irinotekan og høyere eksponering for den aktive metabolitten SN-38 hos asiater enn hos europeere.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

I kliniske studier av ikke-liposomal irinotekan administrert med ukentlig dosering, hadde pasienter med svakt forhøyet totalbilirubinnivå i serum ved baseline (1,0 til 2,0 mg/dl) en signifikant større sannsynlighet for å få nøytropeni av grad 3 eller 4 i første syklus, enn dem som hadde lavere bilirubinnivå enn 1,0 mg/dl.

Pasienter med UGT1A1-allel

Personer som er homozygot 7/7 for UGT1A1*28-allelet har økt risiko for nøytropeni fra ikke-liposomal irinotekan. I NAPOLI-1 var hyppigheten av nøytropeni $\geq$ grad 3 hos disse pasientene [2 av 7 (28,6 %)] tilsvarende hyppigheten hos pasienter som ikke var homozygot for UGT1A1*28-allelet, og som fikk en startdose av ONIVYDE pegylated liposomal på 70 mg/m² [30 av 110 (27,3 %)] (se pkt. 5.1). Denne observasjonen ble ikke vurdert i NAPOLI-3.

Undervektige pasienter (kroppsmasseindeks $< 18,5$ kg/m²)

I NAPOLI-1 opplevde 5 av 8 undervektige pasienter en bivirkning av grad 3 eller 4, hovedsakelig myelosuppresjon, mens 7 av de 8 pasientene måtte endre dosen ved å øke intervallet mellom dosene eller ved dosereduksjon eller -seponering (se pkt. 4.4). Denne observasjonen ble ikke vurdert i NAPOLI-3.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier ble ONIVYDE pegylated liposomal administrert i doser på opptil 210 mg/m² til pasienter med ulike former for kreft. Bivirkningene hos disse pasientene tilsvarte dem som ble rapportert ved anbefalt dose og regime.

Det har vært rapportert om overdosering med ikke-liposomal irinotekan ved doser på opptil ca. det dobbelte av anbefalte terapeutisk dose irinotekan, noe som kan være fatalt. De mest signifikante bivirkningene som ble rapportert var alvorlig nøytropeni og alvorlig diaré.

Det finnes ingen kjent motgift ved overdosering av ONIVYDE pegylated liposomal. Maksimal støttebehandling bør igangsettes for å forhindre dehydrering som følge av diaré og for å behandle eventuelle infeksiose komplikasjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Topoisomerase I (TOP-I)-hemmere. ATC-kode: L01CE02

Virkningsmekanisme

Virkestoffet i ONIVYDE pegylated liposomal er irinotekan (topoisomerase I-hemmer) innkapslet i en lipidvesikkel med dobbel membran eller et liposom.

Irinotekan er et derivat av kamptotesin. Kamptotesiner virker som spesifikke hemmere av enzymet DNA-topoisomerase I. Irinotekan og den aktive metabolitten SN-38 bindes reversibelt til topoisomerase I-DNA-komplekset og induserer enkelttrådede DNA-lesjoner som blokkerer DNA-replikasjonsgaffelen og er ansvarlig for cytotoksisiteten. Irinotekan metaboliseres av karboksylesterase til SN-38. SN-38 er ca. 1000 ganger så potent som irinotekan som hemmer av topoisomerase I opprenset fra tumorcellelinjer fra mennesker og gnagere.

Farmakodynamiske effekter

I dyremodeller har ONIVYDE pegylated liposomal vist seg å øke irinotekan-nivået i plasma og forlenge eksponeringen for den aktive metabolitten SN-38 på tumorstedet.

Klinisk effekt og sikkerhet

NAPOLI-3

Sikkerheten og effekten av ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med oksaliplatin, 5-fluorouracil og leucovorin (NALIRIFOX) ble vurdert i NAPOLI-3, en randomisert, multisenter, åpen, aktiv-kontrollert studie som inkluderte 770 pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas, og som ikke tidligere hadde fått kjemoterapi i metastatisk setting. Randomiseringen ble stratifisert etter region, levermetastaser og ECOG-ytelsesstatus. Pasientene ble randomisert (1:1) til en av følgende behandlingsarmer:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² som intravenøs infusjon i 90 minutter, etterfulgt av oksaliplatin 60 mg/m² som intravenøs infusjon i 120 minutter, deretter leucovorin 400 mg/m² intravenøst i 30 minutter, og til slutt 5-FU 2400 mg/m² intravenøst i 46 timer, administrert annenhver uke.

Gem+NabP: Nab-paklitaxel 125mg/m² som intravenøs infusjon over 35 minutter, etterfulgt av gemcitabin 1000 mg/m² intravenøst over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus.

Pasienter som var homozygot for UGT1A1*28-allelet, fikk ONIVYDE pegylated liposomal i samme dose (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) og ble nøye overvåket med tanke på sikkerhet.

Behandlingen fortsatte inntil RECIST V1.1-definert sykdomsprogresjon eller en uakseptabel toksisitet. Tumorstatusvurderinger ble utført ved baseline, og deretter hver 8. uke i henhold til RECIST v1.1, og ble vurdert av utprøveren.

De viktigste effektmålene var totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR).

Demografiske data og pasientkarakteristika ved baseline var: median alder 65 år (spredning: 20-85 år); 50 % var 65 år eller eldre; 56 % var menn; 83 % var hvite; 5 % var asiater; 3 % var svarte eller afroamerikanere; ECOG ytelsestatus var 0 hos 43 % eller 1 hos 57 % av pasientene; 87 % hadde levermetastaser.

NAPOLI-3 viste en statistisk signifikant forbedring i OS og PFS for NALIRIFOX-armen i forhold til Gem+NabP-armen, i henhold til den opprinnelige strata-definisjonen i den statistiske analyseplanen. Median OS var 11,1 måneder (95 % KI: 10,0, 12,1; HR 0,84 (95 % KI: 0,71, 0,99); $p = 0,04$) for NALIRIFOX-armen, og 9,2 måneder (95 % KI: 8,3, 10,6) for Gem+NabP-armen ved den endelige analysen. Resultater fra en oppdatert OS-analyse er oppsummert i Tabell 5 og i Figur 1 (OS).

Tabell 5: Effekresultater fra den kliniske studien NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Oppdatert totaloverlevelse, cut-off = 03. oktober 2023		
Antall dødsfall, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Median totaloverlevelse (måneder)	11,1	9,2
(95% CI)	(10,0, 12,1)	(8,3, 10,6)
Risikoforhold (95% CI) *	0,85 (0,73, 0,99)	
Progresjonsfri overlevelse, cut-off = 23. juli 2022**		
Død eller progresjon, n (%)	249 (65)	259 (67)
Median progresjonsfri overlevelse (måneder)	7,4	5,6
(95% CI)	(6,0, 7,7)	(5,3, 5,8)
Risikoforhold (95% CI) *	0,70 (0,59, 0,84)	
p-verdi [†]	0,0001	
Progresjonsfri overlevelse, cut-off = 23. Juli 2022		
ORR (95% CI)	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 + oksaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin;

Gem+NabP=gemcitabin+nab-paklitaksel

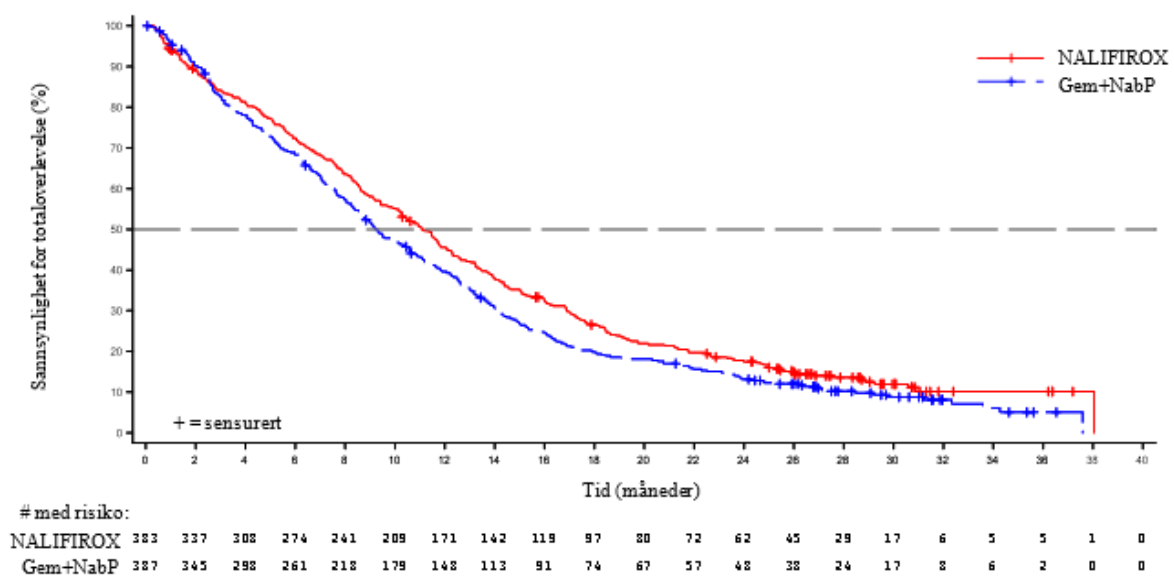
* Basert på en stratifisert Cox-proporsjonal risiko-modell, basert på ECOG ytelsestatus, region (Nord-Amerika, Øst-Asia og resten av verden) og levermetastaser

** Pasientene ble sensurert når de påbegynte etterfølgende kreftbehandling, trakk tilbake samtykket til studien, mistet til oppfølging eller hvis to påfølgende tumorvurderinger ble oversett og etterfulgt av progresjon eller død

† Basert på stratifisert log-rank-test.

Forkortelser: CR=fullstendig respons, PR=delvis respons, KI=konfidensintervall

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for oppdatert totaloverlevelse, cut-off = 03. oktober 2023 i NAPOLI-3



NAPOLI-1

Sikkerhet og effekt av ONIVYDE pegylated liposomal ble undersøkt i en multinasjonal, randomisert, åpen, kontrollert klinisk studie (NAPOLI-1) som testet to behandlingsregimer for pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas som hadde dokumentert sykdomsprogresjon etter gemcitabinbehandling eller behandling som inkluderte gemcitabin. Studien var utformet for å vurdere den kliniske effekten og sikkerheten ved bruk av ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi eller ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV sammenlignet med en aktiv kontrollarm med 5-FU/LV.

Pasientene som ble randomisert til ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV fikk 70 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal som intravenøs infusjon over 90 minutter, etterfulgt av 400 mg/m² LV intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 2400 mg/m² 5-FU intravenøst over 46 timer, administrert annenhver uke. Pasienter som var homozygot for UGT1A1*28-allelet fikk en lavere startdose av ONIVYDE pegylated liposomal (se pkt. 4.2). Pasientene som ble randomisert til 5-FU/LV fikk 200 mg/m² leucovorin intravenøst over 30 minutter, etterfulgt av 2000 mg/m² 5-FU intravenøst over 24 timer, administrert på dag 1, 8, 15 og 22 av en 6-ukers syklus. Pasientene som ble randomisert til ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi fikk 100 mg/m² som intravenøs infusjon over 90 minutter hver 3. uke.

Hovedkriteriene for utvelgelse av pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas til den kliniske studien NAPOLI-1, var Karnofsky-funksjonsstatus (Karnofsky Performance Status, KPS) $\geq$ 70, normalt bilirubinnivå, transaminasenivå $\leq$ 2,5 ganger ULN eller $\leq$ 5 ganger ULN for pasienter med levermetastaser og albumin $\geq$ 3,0 g/dl.

Totalt 417 pasienter ble randomisert til ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-armen (N = 117), armen med ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi (N = 151) og 5-FU/LV-armen (N = 149). Pasientdemografi og sykdomskarakteristika ved inkludering var godt balansert mellom studiearmene.

I ITT-populasjonen ("intent-to-treat", alle randomiserte) var median alder 63 år (31–87 år), 57 % var menn, og 61 % var europeiske og 33 % var asiatiske. Gjennomsnittlig albuminnivå ved baseline var 3,6 g/dl, og KPS ved baseline var 90–100 hos 55 % av pasientene. Sykdomskarakteristika omfattet 68 % pasienter med levermetastaser og 31 % med lungemetastaser; 12 % av pasientene hadde ikke tidligere fulgt behandlingslinjer for metastaser, 56 % av pasientene hadde fulgt 1 behandlingslinje for metastaser, 32 % av pasientene hadde fulgt 2 eller flere behandlingslinjer for metastaser.

Pasientene fikk behandling helt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Primært mål på utfall var total overlevelse (OS). Ytterligere mål på utfall omfattet progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR). Resultatene er vist i tabell 6. Total overlevelse er illustrert i figur 2.

Tabell 6: Effekresultater fra den kliniske studien NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Total overlevelse ¹		
Antall dødsfall, n (%)	75 (64)	80 (67)
Median total overlevelse (måneder)	6,1	4,2
(95 % KI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Hasard ratio (95 % KI) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-verdi ⁴	0,0122	
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ^{1,2}		
Død eller progresjon, n (%)	83 (71)	92 (77)
Median PFS (måneder)	3,1	1,5
(95 % KI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Hasard ratio (95 % KI) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-verdi ⁴	0,0001	
Objektiv responsrate ²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % KI av rate ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Rateforskjell (95 % KI) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
p-verdi ⁶	< 0,0001	

¹ Median er Kaplan-Meier-estimat av median overlevelsestid

² Ifølge RECIST-retningslinjene, v 1.1.

³ Cox-modellanalyse

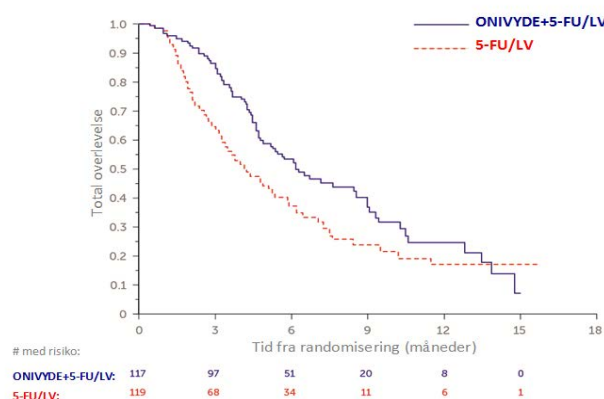
⁴ Ustratifisert log-rank-test

⁵ Basert på normalapprosimasjon

⁶ Fishers eksakte test

Forkortelser: 5-FU/LV = 5-fluorouracil/leucovorin; KI = konfidensintervall

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse i NAPOLI-1



Ingen nytte av ONIVYDE pegylated liposomal har blitt påvist hos det begrensede antallet pasienter med tidligere eksponering for ikke-liposomal irinotekan.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ONIVYDE pegylated liposomal i alle undergrupper av den

pediatriske populasjonen ved behandling av bukspyttkjertelkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Liposom-innkapsling av irinotekan forlenger sirkulasjonen og begrenser distribusjonen i forhold til ikke-liposomal irinotekan.

Farmakokinetikken til total irinotekan og total SN-38 i plasma ble evaluert hos pasienter med kreft som fikk ONIVYDE pegylated liposomal, alene eller som del av kombinasjonskjemoterapi, med doser på mellom 35 og 155 mg/m² hos 1058 kreftpasienter ved hjelp av farmakokinetisk populasjonsanalyse. De farmakokinetiske parametrene for total irinotekan og SN 38-analyttene etter administrering av ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² som enkeltmiddel eller som del av kombinasjonskjemoterapi og 50 mg/m² i NALIRIFOX-regimet (ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU/LV) er presentert i tabell 7.

Tabell 7: Oppsummering av geometrisk gjennomsnitt (geometrisk CV) for totalt irinotekan og totalt SN-38

Startdose (mg/m ²)	Beskrivende Statistikk	Totalt Irinotekan			Total 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
	Geometrisk gjennomsnitt	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Geometrisk CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Geometrisk gjennomsnitt	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometrisk CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: Areal under plasmakonsentrasjonskurven ved steady-state per to uker

t_{1/2}: Halveringstid for terminal eliminering

C_{max} = maksimal plasmakonsentrasjon

CV = variasjonskoeffisient

* ONIVYDE pegylated liposomal/oksaliplatin/5-FU/leucovorin (NAPOLI-3)

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

Distribusjon

Direkte måling av liposomal irinotekan viser at 95 % av irinotekan forblir liposom-innkapslet under sirkulasjon. Ikke-liposomal irinotekan fremviser et stort distribusjonsvolum (138 l/m²).

Distribusjonsvolumet for ONIVYDE pegylated liposomal er 4 liter (hentet fra farmakokinetisk populasjonsanalyse), noe som tyder på at ONIVYDE pegylated liposomal i høy grad er begrenset til vaskulær væske.

ONIVYDE pegylated liposomal har ubetydelig (< 0,44 % av total irinotekan i ONIVYDE pegylated liposomal) plasmaproteinbinding. Ikke-liposomal irinotekan har moderat (30 til 68 %) plasmaproteinbinding, og SN-38 er bundet i høy grad til humane plasmaproteiner (ca. 95 %).

Biotransformasjon

Irinotekan som frisettes fra liposom-innkapsling følger en lignende metabolismevei som den som er rapportert med ikke-liposomal irinotekan.

Metaboliseringen av irinotekan til den aktive metabolitten SN-38 medieres av karboksylesterase-enzymet. *In vitro*-studier indikerer at irinotekan, SN-38 og en annen metabolitt, aminopentankarboksylysyre (aminopentane carboxylic acid, APC) ikke hemmer cytokrom P-450-isozymer. SN-38 konjugeres deretter overveiende av enzymet UDP-glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) for å danne en glukuronidmetabolitt. UGT1A1-aktivitet er redusert hos personer med genetiske polymorfismer som fører til redusert enzymaktivitet, som polymorfismen UGT1A1*28. I den farmakokinetiske populasjonsanalysen var det ingen signifikant sammenheng mellom UGT1A1*28-polymorfisme (7/7 homozygote (8 %) vs. ikke 7/7 homozygote) og SN-38-clearance.

Eliminasjon

Eliminasjonen av ONIVYDE pegylated liposomal og ikke-liposomal irinotekan er ikke fullstendig klarlagt hos mennesker.

Utskillelsen av ikke-liposomal irinotekan i urin er 11 til 20 %; SN-38 < 1 %; og SN-38-glukuronid er 3 %. Samlet utskillelse av irinotekan og metabolitter (SN-38 og SN-38-glukuronid) med galle og urin var, i løpet av et tidsrom på 48 timer etter administrering av ikke-liposomal irinotekan til to pasienter, fra ca. 25 % (100 mg/m²) til 50 % (300 mg/m²).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført en egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Creatininclearance ble ikke funnet som en signifikant kovariant for SN-38-clearance. Det var ikke tilstrekkelig med data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cl_{cr} < 30$ ml/min) til å vurdere effekten av dette på farmakokinetikken (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke blitt utført noen egen farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse var økt bilirubinnivå assosiert med lavere clearance av SN-38. Et bilirubinnivå på 1,14 mg/dl (95. persentil for hele populasjonen) førte til en 32 % økning av AUC for SN-38 sammenlignet med median bilirubinnivå på 0,44 mg/dl (av de 1055 pasientene som ble evaluert i modellen, hadde 54 bilirubinnivåer $\geq 1,14$ mg/dl). Ingen data er tilgjengelige for pasienter med bilirubin $>2,8$ mg/dL). Det var imidlertid ingen effekt av forhøyede ALAT/ASAT-konsentrasjoner på totalkonsentrasjoner av SN-38. Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med totalbilirubin på mer enn 2 ganger ULN.

Andre spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen av pasienter i alderen 20 til 87 år, hvorav 11 % i tidligere studier og 6,9 % i NAPOLI-3 var ≥ 75 år, tyder på at alder ikke hadde noen klinisk betydningsfull effekt på eksponeringen for irinotekan og SN-38.

Kjønn ble funnet som en signifikant kovariant i farmakokinetiske populasjonsanalysen med en økning i AUC for irinotekan på 28 % og en klinisk relevant økning i AUC for SN-38 på 32 % hos kvinner, når det ikke ble justert for andre kovariabler.

Etnisk opprinnelse

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viser at AUC for irinotekan er 32 % lavere, noe som er klinisk relevant, hos deltakere med asiatisk etnisitet enn hos deltakere med annen etnisitet..

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

NAPOLI-3

I eksponerings-sikkerhetsanalysen som omfatter data fra 360 forsøkspersoner inkludert i NAPOLI-3-studien og som ble behandlet med 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med 5-FU, LV og oksaliplatin, så det ut til at sannsynligheten for diaré av grad 3 eller høyere, eller

nøytropeni av grad 3 eller høyere økte med økende eksponering av både irinotekan og SN-38. Sammenhengen mellom eksponering og effekt ble ikke funnet å være statistisk signifikant.

NAPOLI-1

I en sammenslått analyse fra 353 pasienter ble høyere C_{max} av SN-38 i plasma forbundet med økt sannsynlighet for nøytropeni, og høyere C_{max} av total irinotekan i plasma ble forbundet med økt sannsynlighet for diaré.

I NAPOLI-1 ble høyere plasmaeksponeringer for total irinotekan og SN-38, for pasienter i ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV-behandlingsarmen, forbundet med lengre OS og PFS samt med høyere ORR (objektiv responsrate).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med enkeltdoser og gjentatt dosering hos mus, rotter og hunder, var målorganene for toksisitet magetarmkanalen og blodsystemet. Alvorlighetsgraden av effektene var doserelatert og reversibel. NOAEL-verdi (no observed adverse effect level) hos rotter og hunder etter 90 minutter intravenøs infusjon med ONIVYDE pegylated liposomal én gang hver 3. uke i 18 uker var 155 mg/m². I farmakologiske sikkerhetsstudier med hunder hadde ONIVYDE pegylated liposomal ingen effekt på kardiovaskulære, hemodynamiske, elektrokardiografiske eller respiratoriske parametere ved doser på opptil 18 mg/kg eller 360 mg/m². I toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotter ble det ikke observert funn som tydet på toksisitet knyttet til sentralnervesystemet.

Gentoksisk og karsinogent potensiale

Det er ikke utført gentoksisitetsstudier med ONIVYDE pegylated liposomal. Ikke-liposomal irinotekan og SN-38 var gentoksisk *in vitro* ved kromosomavvikstest på CHO-celler og *in vivo* ved mikrokjernetest med mus. I andre studier med irinotekan har de vist seg å være blottet for mutagent potensiale i Ames test.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med ONIVYDE pegylated liposomal. For ikke-liposomal irinotekan ble det, hos rotter behandlet én gang i uken i 13 uker med maksimal dose på 150 mg/m², ikke rapportert om noen behandlingsrelaterte tumorer 91 uker etter avsluttet behandling. Under disse forholdene var det en signifikant lineær sammenheng mellom dose og forekomst av kombinasjon av endometrielle stromale polypper i uterinhornet og endometriestromasarkomer. Irinotekan anses som et potensielt karsinogen på grunn av sin virkningsmekanisme.

Reproduksjonstoksitet

Det er ikke utført studier på reproduksjons- og utviklingstoksitet med ONIVYDE pegylated liposomal.

Ikke-liposomal irinotekan var teratogent hos rotter og kaniner ved lavere doser enn terapeutisk dose for mennesker. Hos rotter hadde avkom, som var født av behandlede dyr og som hadde utvendige misdannelser, redusert fertilitet. Dette ble ikke sett hos morfologisk normalt avkom. Hos drektige rotter var placentavekt redusert, og hos avkommet var det en reduksjon i fostrenes levedyktighet og en økning i unormal atferd.

Ikke-liposomal irinotekan forårsaket atrofi i reproduksjonsorganer både hos hannrotter og -hunder etter flere daglige doser på henholdsvis 20 mg/kg og 0,4 mg/kg. Disse virkningene var reversible etter opphør av behandlingen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Liposomdannende lipider

1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (DSPC)

Kolesterol
N-(karbonyl-metoksypolyetylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfoetanolamin
(MPEG-2000-DSPE)

Andre hjelpestoffer

Sukrose-oktasulfat
2- [4- (2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]-etansulfonsyre (HEPES-buffer)
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

ONIVYDE pegylated liposomal skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet for den fortynnede infusjonsvæsken er demonstrert ved 15 °C – 25 °C i opptil 6 timer eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i høyst 24 timer.
Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, vil brukeren være ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass med grå klorbutylpropp og en aluminiumsforsegling med avtagbart lokk, som inneholder 10 ml konsentrat.
Hver pakning inneholder ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoxisk legemiddel, og det skal utvises forsiktighet ved håndtering av dette. Bruk av hansker, vernebriller og beskyttelsesklær er anbefalt ved håndtering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal. Dersom dispersjonen kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis dispersjonen kommer i kontakt med slimhinner, skal de skylles grundig med vann. Gravid personale skal ikke håndtere ONIVYDE pegylated liposomal med tanke på legemidlets cytotoxiske egenskaper.

Klargjøring av dispersjonen og administrering

ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en steril liposomal dispersjon med en konsentrasjon på 4,3 mg/ml og må fortynnes før administrering ved bruk av en nål som ikke er større enn 21 gauge. Fortynn med glukose 50 ng/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)

injeksjonsvæske, oppløsning for å klargjøre en dispersjon med riktig dose av ONIVYDE pegylated liposomal fortynnet til et endelig volum på 500 ml. Bland den fortynnede dispersjonen ved forsiktig omvending. Den fortynnede dispersjonen er klar til svakt hvit til svakt melkehvit og uten synlige partikler.

Ved førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk adenokarsinom i pankreas skal ONIVYDE pegylated liposomal administreres før oksaliplatin, etterfulgt av LV, etterfulgt av 5-FU. Ved behandling av metastatisk adenokarsinom i pankreas hos voksne pasienter som har progrediert etter gemcitabinbasert behandling, ONIVYDE pegylated liposomal skal administreres før LV etterfulgt av 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal må ikke administreres som bolusinjeksjon eller ufortynnet dispersjon.

Aseptisk teknikk må følges under klargjøring av infusjonen. ONIVYDE pegylated liposomal er kun til engangsbruk.

Det skal utvises forsiktighet for å unngå ekstravasasjon, og infusjonsstedet skal overvåkes med tanke på tegn på inflammasjon. Dersom ekstravasasjon skulle forekomme, må stedet skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og/eller sterilt vann, og det anbefales å legge is på området.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1130/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. oktober 2016
Dato for siste fornyelse: 16. juli 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
irinotekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 43 mg irinotekan anhydros fri base (som irinotekan
sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

DSPC

Kolesterol

MPEG-2000-DSPE

Sukrose-oktasulfat

HEPES-buffer

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

43 mg/10 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk etter fortynning.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG
FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) tilsvare ikke andre ikke-liposomale formuleringer. Skal
ikke brukes om hverandre.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Cytostatikum: håndteres med forsiktighet og som risikoavfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1130/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon
irinotekan
Intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

43 mg/10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon irinotekan

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.
Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ONIVYDE pegylated liposomal er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ONIVYDE pegylated liposomal
3. Hvordan du bruker ONIVYDE pegylated liposomal
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ONIVYDE pegylated liposomal
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ONIVYDE pegylated liposomal er og hva det brukes mot

Hva ONIVYDE pegylated liposomal er og hvordan det virker

ONIVYDE pegylated liposomal er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet irinotekan. Dette virkestoffet er innkapslet i ørsmå lipidpartikler (fettpartikler) kalt liposomer.

Irinotekan tilhører en gruppe kreftlegemidler kalt «topoisomerase-hemmere». Det blokkerer et enzym kalt topoisomerase I, som er involvert i delingen av cellenes DNA. Dette hindrer kreftcellene i å formere seg og vokse, og kreftcellene vil til slutt dø.

Liposomene forventes å hope seg opp i svulsten og frisetts legemidlet langsomt over tid, slik at det dermed virker lenger.

Hva ONIVYDE pegylated liposomal brukes mot

ONIVYDE pegylated liposomal brukes til å behandle voksne pasienter med metastatisk pankreaskreft (kreft i bukspyttkjertelen som allerede har spredd seg til andre steder i kroppen), hvis kreft ikke tidligere er behandlet eller som tidligere har fått kreftbehandling med et legemiddel kalt gemcitabin.

For pasienter som ikke tidligere har fått kreftbehandling, brukes ONIVYDE pegylated liposomal i kombinasjon med andre kreftlegemidler, kalt oksaliplatin, 5 fluorouracil og leucovorin.

For pasienter som tidligere er blitt behandlet med gemcitabin brukes ONIVYDE pegylated liposomal sammen med andre kreftlegemidler, kalt 5-fluorouracil og leucovorin.

Spør legen dersom du har noen spørsmål om hvordan ONIVYDE pegylated liposomal virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker ONIVYDE pegylated liposomal

Følg nøye alle anvisningene du har fått av legen. De kan være forskjellige fra informasjonen i dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke ONIVYDE pegylated liposomal

- dersom du tidligere har opplevd kraftig allergi overfor irinotekan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du ammer

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker ONIVYDE pegylated liposomal

- hvis du noen gang har hatt leverproblemer eller gulsott
- hvis du noen gang har hatt lungesykdom eller tidligere har fått legemidler (kolonistimulerende faktorer) som øker blodtallet, eller strålebehandling
- hvis du bruker andre legemidler (se avsnittet «Andre legemidler og ONIVYDE pegylated liposomal»)
- hvis du planlegger å få vaksine, ettersom mange vaksiner ikke må gis under kjemoterapi
- hvis du er på en saltfattig diett, ettersom dette legemidlet inneholder natrium

Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal

- hvis du opplever plutselig kortpustethet, hetetokter, hodepine, utslett eller elveblest (kløende utslett med røde blemmer på huden som oppstår plutselig), kløe, hevelser rundt øynene, tetthet i brystet eller halsen under eller kort etter infusjonen
- hvis du har feber, frysninger eller andre symptomer på infeksjon
- hvis du får diaré med hyppig flytende avføring, og ikke har fått dette under kontroll etter 12 til 24 timers behandling (se nedenfor)
- hvis du blir tungpusten eller hoster
- hvis du får tegn eller symptomer på blodpropp, slik som plutselige smerter og hevelse i et ben eller en arm, plutselig forekomst av hoste, brystmerter eller pustevansker

Hva du skal gjøre hvis du får diaré

Så snart første flytende avføring opptrer, bør du begynne å drikke store mengder rehydrerende væsker (f.eks. vann, sodavann, brus, suppe) for å unngå at kroppen taper for mye væske og salter. Kontakt lege umiddelbart for å få egnet behandling. Legen kan gi deg et legemiddel som inneholder loperamid, til å begynne behandling hjemme, men det må ikke brukes i mer enn 48 timer sammenhengende. Kontakt lege dersom den løse avføringen vedvarer.

Blodprøver og medisinske undersøkelser

Før du begynner behandling med ONIVYDE pegylated liposomal vil legen ta blodprøver (eller gjøre andre medisinske undersøkelser) for å fastsette hvilken startdose som er best for deg.

Du vil trenge (blodprøver eller andre) prøver i løpet av behandlingen, slik at legen kan overvåke blodcellene og vurdere hvordan du responderer på behandlingen. Det kan hende legen må justere dosen eller behandlingen din.

Barn og ungdom

ONIVYDE pegylated liposomal er ikke anbefalt til bruk hos ungdom og barn under 18 år.

Andre legemidler og ONIVYDE pegylated liposomal

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du forteller det til legen, hvis du tidligere har fått irinotekan i en eller annen form.

ONIVYDE pegylated liposomal må ikke brukes i stedet for andre legemidler som inneholder irinotekan, fordi det virker på en annen måte når det er innkapslet i liposomene enn når det gis i fri form.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du allerede får, eller nylig har fått kjemoterapi og/eller strålebehandling eller behandling med flucytosin som er et legemiddel mot sopp.

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen hvis du også tar følgende legemidler, siden disse reduserer nivået av irinotekan i kroppen:

- fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin (legemidler som brukes til å behandle kramper og fall)
- rifampicin og rifabutin (legemidler som brukes til å behandle tuberkulose)
- johannesurt (naturlig legemiddel som brukes til å behandle depresjon og nedsatt stemningsleie)

Det er spesielt viktig at du forteller det til legen hvis du også tar følgende legemidler, siden disse øker nivået av irinotekan i kroppen:

- ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol (legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- klaritromycin (et antibiotikum som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakinavir, atazanavir (legemidler mot hiv-infeksjon)
- regorafenib (et legemiddel som brukes til å behandle visse krefttyper)
- telaprevir (et legemiddel som brukes til å behandle en leversykdom kalt hepatitt C)
- nefazodon (et legemiddel som brukes til å behandle depresjon og nedsatt stemningsleie)
- gemfibrozil (legemiddel som brukes til å behandle høye fettnivåer i blodet)

Inntak av ONIVYDE pegylated liposomal sammen med mat og drikke

Unngå å spise grapefrukt og drikke grapefruktjuice mens du får ONIVYDE pegylated liposomal, ettersom dette kan øke nivået av irinotekan i kroppen.

Graviditet, amming og fertilitet

Du må ikke få ONIVYDE pegylated liposomal hvis du er gravid, da det kan skade fosteret. Snakk med lege dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid. Snakk med lege dersom du planlegger å bli gravid. Hvis du får ONIVYDE pegylated liposomal, skal du ikke amme før én måned etter den siste dosen.

Snakk med legen før du får dette legemidlet, om mulig risiko med legemidlet og alternativer for å bevare din evne til å få barn.

Under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal og i syv måneder etterpå må du bruke sikker prevensjon som passer deg, for å unngå å bli gravid i dette tidsrommet. Menn bør bruke kondom under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal og i 4 måneder etterpå.

Snakk med lege hvis du ammer. Du må ikke få ONIVYDE pegylated liposomal hvis du ammer, da det kan skade barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

ONIVYDE pegylated liposomal kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (ettersom du kan bli søvnig, svimmel og utmattet når du bruker ONIVYDE pegylated liposomal). Du må unngå å kjøre bil, bruke maskiner eller utføre andre oppgaver som krever full oppmerksomhet, hvis du føler deg søvnig, svimmel og utmattet.

ONIVYDE pegylated liposomal inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 33,1 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,65 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal må kun gis av helsepersonell med erfaring i bruken av kreftlegemidler.

Følg nøye alle anvisningene du har fått av lege eller sykepleier.

Legen fastsetter dosen du skal få.

ONIVYDE pegylated liposomal gis som et drypp (infusjon) i en blodåre, som skal ta minst 90 minutter, og skal gis som en enkeltdose.

Hvis kreften din ikke har blitt behandlet tidligere, vil du etter at du har fått ONIVYDE pegylated liposomal få tre andre legemidler, oksaliplatin, leucovorin og 5 fluorouracil.

Hvis kreften din tidligere har blitt behandlet med et legemiddel som heter gemcitabin, vil du etter å ha fått ONIVYDE pegylated liposomal, få to andre legemidler, leucovorin og 5-fluorouracil.

Behandlingen vil bli gjentatt annenhver uke.

I enkelte tilfeller kan lavere doser eller lengre mellomrom mellom dosene være nødvendig.

Før du får ONIVYDE pegylated liposomal kan du få medisiner mot kvalme og brekninger. Dersom du har opplevd svette, kramper i buken og økt spyttdannelse sammen med tidlig hyppig og flytende avføring under tidligere behandlinger med ONIVYDE pegylated liposomal, kan du få andre legemidler før ONIVYDE pegylated liposomal for å forebygge eller redusere dette i påfølgende behandlinger.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det er viktig at du er klar over hvilke bivirkninger dette kan være.

Legen kan også skrive ut andre legemidler for å bidra til å redusere bivirkningene.

Kontakt lege eller sykepleier straks ved følgende alvorlige bivirkninger:

- hvis du opplever hevelse under huden (angioødem) og/eller symptomer på mulige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, slik som plutselig kortpustethet, hetetokter, kvalme, hodepine, utslett eller elveblest (kløende utslett med røde blemmer på huden som oppstår plutselig), kløe, hevelser rundt øynene, tetthet i brystet eller halsen under infusjonen eller kort etter. Alvorlige allergiske reaksjoner kan være livstruende. Det kan være nødvendig å stanse infusjonen, og det kan hende du trenger behandling eller observasjon på grunn av bivirkningene
- hvis du får feber, frysninger og tegn på infeksjon (ettersom dette kan kreve umiddelbar behandling)
- hvis du har alvorlig vedvarende diaré (flytende og hyppig avføring) – se avsnitt 2

Følgende andre bivirkninger kan forekomme:

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

Endringer i laboratorieprøver

- Lavt antall hvite blodceller (nøytropeni og leukopeni), lavt antall røde blodceller (anemi)
- Lavt antall blodplater (trombocytopeni)
- Lavt nivå av salter i kroppen (f.eks. kalium, magnesium)

Magen og tarmen

- Diaré (løs eller vandig og hyppig avføring)
- Kvalme og brekninger

- Smerter i magen eller i tarmområdet
- Sår munn
- Sårhet og hevelse i slimhinnene i fordøyelseskanalen (slimhinnebetennelse)

Generelt

- Vekttap
- Manglende appetitt
- Væsketap i kroppen (dehydrering)
- Tretthet og allmenn svakhet
- Unormal væskeansamling i kroppen som forårsaker hevelse i det berørte vevet (ødem)
- Feber

Hud

- Uvanlig hårtap

Nervesystemet

- Svimmelhet
- Nerveskade i armer og ben som kan forårsake smerte eller nummenhet, svie og prikking (perifer nevropati)
- Parestesi, en følelse av nummenhet, prikking, stikking og kribling
- Vond smak i munnen

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

Endringer i laboratorieprøver

- Lavt nivå av en undertype av hvite blodlegemer, kalt lymfocytter med viktig funksjon for immunforsvaret (lymfopeni)
- Lavt blodsukker (hypoglykemi)
- Unormalt lave nivåer av albumin i blodet (det viktigste proteinet i kroppen)
- Forhøyede verdier av leverenzymene (alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase eller gammaglutamyltransferase) i laboratorieblodprøver
- Høye blodnivåer av alkalisk fosfatase, et protein som bidrar til spesielle kjemiske prosesser i kroppen, og som finnes mange steder i kroppen. Høye nivåer av alkalisk fosfatase i blodet kan tyde på en lever- eller beinsykdom
- Økning i bilirubinnivåer (et oransje-gult pigment, avfallsprodukt fra den normale nedbrytningen av røde blodlegemer) i andre laboratoriemålinger relatert til leverfunksjonen
- Økning i andre laboratoriemålinger (økt internasjonal normalisert ratio) relatert til blodkoagulasjonssystemets funksjon
- Økt kreatinin i blodet, et produkt som tyder på at nyrene ikke fungerer som de burde

Mage og tarm

- Betennelse i mage og tarm (gastroenteritt)
- Betennelse i tarmen (kolitt), Betennelse i tarmen som forårsaker diaré (enterokolitt), Luft i magen, Hevelse i magen
- Fordøyelsesbesvær
- Forstoppelse
- Sykdom der magesyre stiger opp i spiserøret (gastroøsofageal reflukssykdom)
- Vanskeligheter med å svelge (dysfagi)
- Hemoroider
- Munntørhet

Generelt

- Frysninger
- Søvnløshet
- Unormal reaksjon på infusjonen som forårsaker symptomer som kortpustethet, rødme, hodepine, tetthet i brystet eller i halsen
- Rask hjerterytme
- Uklart syn
- Hodepine

Hud

- Kløe
- Tørr hud
- Utslett

- Hånd-fot-syndrom - rødhet, hevelse og/eller smerter i håndflatene og/eller fotsålene
- Mørkere områder på huden (hyperpigmentering)

Nervesystemet

- Et syndrom som kalles kolinergt syndrom med svette, sekresjon av spytt og kramper i magen
- Toksisitet som forårsaker nevrologiske forstyrrelser
- Ubehagelig og unormal følelse ved berøring
- Risting

Infeksjoner

- Infeksjoner, f.eks. soppinfeksjoner i munnen (oral candidiasis), feber med lavt antall nøytrofile hvite blodlegemer (febril nøytropeni), infeksjoner i forbindelse med administrering av produktet i en vene
- Potensielt livstruende-komplikasjon av en helkroppsreaksjon på en infeksjon (septisk sjokk)
- Infeksjon i lungene (lungebetennelse)
- Infeksjon i urinveiene

Blodårene

- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Tromboemboliske hendelser, dannelse av en blodpropp i et blodkar (vene eller arterie) eller blokkering av hovedpulsåren i lungene eller en av dens forgreninger (lungeemboli), eller blokkering på grunn av en blodpropp et annet sted i blodstrømmen (emboli)

Lunger og luftveier

- Svekkelse av stemmen, hes eller overdrevent pustende stemme
- Kortpustethet
- Betennelse i nese og svelg
- Hikke
- Neseblod

Nyre

- Plutselige problemer med nyrefunksjonen som kan føre til forverring eller svikt av nyrefunksjonen

Muskler

- Muskelsvakhet, Muskelsmerter, Unormale muskelsammentrekninger

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

Endringer i laboratorieprøver

- Lave nivåer av alle typer blodceller (pancytopeni)
- Hemolytisk anemi, en overdreven nedbrytning av røde blodlegemer
- Økt antall monocytter, økning i blodets innhold av monocytter (en undertype av hvite blodlegemer)
- Økning av troponin I i blodnivået, et protein som forteller om det er skade på hjertet
- Proteinnivået i blodet er redusert på grunn av nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller malabsorpsjon
- Nedsatt kreatininclearance, et redusert nivå av kreatininclearance som viser at nyrene ikke fungerer som de burde
- For mye protein i urinen
- Unormalt nivå av salter i blodet
- Lavt nivå av klor i blodet (hypokloremi)
- Høye nivåer av urinsyre i blodet forårsaker symptomer, spesielt smertefull betennelse i leddene (urinsyregikt)
- Høyt blodsukternivå (hyperglykemi)
- Mangel på jern i blodet

Mage og tarm

- Betennelse i spiserøret
- Betennelse i slimhinnen i endetarmen (enden av tykktarmen)
- En blokkering i den delen av tarmen som fører ut av magesekken (duodenal obstruksjon)
- Unormale muskelsammentrekninger i spiserøret (røret som fører fra munnen til magesekken)
- Tap av bevegelse i tarmmuskulaturen (Ileus paralyticus)
- Manglende kontroll over avføringen (analinkontinens), rifter i anus, problemer med å gjøre fra seg (smerter, anstrengelse eller hindret avføring)

- Gjennomtrengning av blod gjennom anus (haematochezia)
- Rektal blødning
- Smertefulle sår på innsiden av munnen (aftøst sår), unormal og ubehagelig følelse i munnen, fornemmelser som nummenhet, prikking, stikking og kribling i munnen, betennelse i hjørnene av munnen (eller munnvikene), tap eller erosjon av vev i munnen (munnsår)
- Forstyrrelse i tungen
- Karies, tannkjøttssykdom, økt følelse eller følsomhet i tennene, alvorlig betennelse i tannkjøttet
- Forstyrrelser i magen, betennelse i magesekken slimhinne (gastritt)
- Oppstøt (brekninger)
- Divertikulitt (en sykdom som påvirker tarmen)

Generelt

- Allergisk reaksjon på virkestoffet eller hjelpestoffene
- Øyeirritasjon, redusert skarphet i synet, konjunktivitt, rødhet og ubehag i øyet
- Svimmelhet, en følelse av å snurre rundt
- Føler seg generelt uvel (malaise)
- Generell forverring av den fysiske tilstanden
- Rødt, smertefullt og ofte hovent område på en kroppsdel (betennelse)
- Svikt i ett eller flere organer samtidig
- Abnormiteter i temperaturfølelsen, kroppstemperatur målt under 35 °C (hypotermi)
- Hevelse i lepper og ansikt
- Influensalignende symptomer, som høy feber, sår hals, rennende nese, hoste og frysninger
- Mangel på riktig ernæring
- Væskeansamling rundt svulsten
- Overdreven svetting
- Kulde i ekstremitetene

Hud

- Elveblest (hovne røde knopper)
- Toksisitet som forårsaker problemer med neglene, fargeforandringer i negleplatene
- Hudlesjon, rødhet i huden (erytem), tørr hud, følsom hud
- Utslett med blemmelignende lesjoner fylt med puss (pustuløst utslett)
- Betennelse i huden med bullae (bulløs dermatitt)
- Eksfoliativ dermatitt generalisert, flassende eller avskallende hud
- Petechiae, små blodflekker under huden, og telangiectasia, synlige små lineære røde blodkar
- Betennelsessykdom som gir røde, skjellende flekker på huden (psoriasis)
- Tørrhet i vulva og vagina

Nervesystemet

- Anfall
- Blødning inne i hjernen (hjerneblødning), plutselig avbrudd i blodstrømmen i hjernen forårsaket av blokkert blodtilførsel til en del av hjernen (iskemisk hjerneslag), midlertidig avbrudd i blodstrømmen i hjernen (forbigående iskemisk anfall)
- Luktesvikt (anosmi), tap av smaksfunksjoner i tungen (ageusia)
- Følelse av ustøhet eller svimmelhet (balanseforstyrrelser)
- Overdreven søvnighet
- Redusert følelse av berøring, smerte og temperatur
- Begrensninger i kognitive funksjoner og ferdigheter (intellektuell funksjonsnedsettelse) og uvanlig mangel på energi og mental skarphet (sløvhets)
- Redusert evne til å huske ting
- Overhengende, forbigående følelse av bevissthetstap (presynkope) og besvimelse (synkope)
- Følelse av forvirring
- Nevrose (en psykisk lidelse med høyt angstnivå) og depresjon

Infeksjoner

- Systemisk betennelse i kroppen, forårsaket av infeksjon i galleblæren og gallegangene (galleblæresepsis)
- Feber forårsaket av infeksjon
- Bakteriell infeksjon forårsaket av bakterien *Clostridium difficile*
- Slimhinneinfeksjon (infeksjon i slimhinnene i kroppens hulrom)
- Furunkel (byll), en bakteriell infeksjon i hårsekkene

- Infeksjon i strupehodet (laryngitt)
- Bihulebetennelse, en betennelse i bihulene
- Infeksjon i en tann
- Soppinfeksjon i munnen
- Herpes simplex, virusinfeksjon i munnen (f.eks. forkjølelsessår) eller kjønnsorganene
- Mykotisk infeksjon i vulva og vagina
- Anal abscess, et hovent analt område hvor det har samlet seg puss

Lunger og luftveier

- Redusert oksygentilgang til kroppens vev eller økt oksygentilførsel til kroppens vev og organer
- Hoste
- Betennelse i nesen
- Kollaps av hele eller deler av en lunge (atelektase)
- Betennelse i lungene (pneumonitt, interstitiell lungesykdom)

Smerte

- Smerter, ikke-hjertesmerter i brystet, smerter i armhulen, ledsmerter, ryggsmarter, beinsmerter, smerter i ekstremiteter, smerter og betennelse i flere ledd (polyartritt), smerter i munn og svelg (oropharyngeal smerte)
- Smerter i brystet
- Smerter i munnen (parestesi oral)
- Smerter i tannkjøttet
- Smertefull vannlating

Hjerte og blodårer

- Angina pectoris - smerter i bryst, kjeve og rygg, fremkalt ved fysisk anstrengelse og på grunn av problemer med blodtilførselen til hjertet
- Hjerteinfarkt
- Kraftig hjerterytme som kan være rask eller uregelmessig
- Unormal elektrisk aktivitet i hjertet som påvirker hjerterytmen (forlenget QT-tid i elektrokardiogrammet)
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Betennelse i en vene (flebitt)
- Ansamling av blod under huden (hematom)

Lever

- Betennelse i gallegangen, vanligvis forårsaket av bakterier (kolangitt)
- Betennelse i leveren som en reaksjon på enkelte stoffer
- Redusert flyt av galle fra leveren på grunn av en blokkering (kolestase)
- Levercytolyse, leverbetennelse med forhøyede nivåer av transaminaser i blodet, blodkjemikalier fra leveren som forteller hvordan leveren fungerer

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ONIVYDE pegylated liposomal

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at konsentratet har blitt fortynnet til infusjon med glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, skal dispersjonen brukes så snart som mulig, men den kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C - 25 °C) i opptil 6 timer. Fortynnet infusjonsvæske kan oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i høyst 24 timer før bruk. Den må beskyttes mot lys, og den skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ONIVYDE pegylated liposomal

- Virkestoffet er irinotekan. Ett hetteglass med 10 ml konsentrat inneholder 43 mg irinotekan anhydros fri base (som sukrosofatsalt i en pegylert liposomal formulering).
- Andre innholdsstoffer er: 1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfokolin (DSPC), kolesterol, N-(karbonyl-metoksypolyetylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glysero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE), sukrose-oktasulfat, 2- [4- (2-hydroksyetyl)piperazin-1-yl]etansulfonsyre (HEPES-buffer), natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker. ONIVYDE pegylated liposomal inneholder natrium. Se avsnitt 2 hvis du er på en kontrollert natriumdiett.

Hvordan ONIVYDE pegylated liposomal ser ut og innholdet i pakningen

ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en hvit til svakt gul, uklar, isoton liposomal dispersjon i et hetteglass.

Hver pakning inneholder ett hetteglass med 10 ml konsentrat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tilvirker

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

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741 741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

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

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: +40 21 528 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Klargjøring og administrering av ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal leveres som en steril liposomal dispersjon med en konsentrasjon på 4,3 mg/ml og må fortynnes før administrering ved bruk av en nål som ikke er større enn 21 gauge. Fortynn med 50 ng/ml (5 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å klargjøre en dispersjon med riktig dose av ONIVYDE pegylated liposomal fortynnet til et endelig volum på 500 ml. Bland fortynnet dispersjon ved forsiktig omvending.
- Ved førstelinjebehandling av metastatisk adenokarsinom i bukspyttkjertelen skal ONIVYDE pegylated liposomal administreres før oksaliplatin, etterfulgt av leucovorin deretter 5-fluorouracil.
- Ved behandling av metastatisk adenokarsinom i bukspyttkjertelen hos pasienter som har progrediert etter gemcitabinbasert behandling, skal ONIVYDE pegylated liposomal administreres før leucovorin etterfulgt av 5 fluorouracil.
- ONIVYDE pegylated liposomal må ikke administreres som bolusinjeksjon eller ufortynnet dispersjon.
- Aseptisk teknikk må følges under klargjøring av infusjonen. ONIVYDE pegylated liposomal er kun til engangsbruk.
- Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes så snart som mulig etter fortynning. Fortynnet infusjonsvæske kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) i opptil 6 timer eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i høyst 24 timer før bruk. Den må beskyttes mot lys, og den skal ikke fryses.
- Det skal utvises forsiktighet for å unngå ekstravasasjon, og infusjonsstedet skal overvåkes med tanke på tegn på inflammasjon. Dersom ekstravasasjon skulle forekomme, må stedet skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning og/eller sterilt vann, og det anbefales å legge is på området.

Håndtering og destruksjon av ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal er et cytotoxisk legemiddel, og det skal utvises forsiktighet ved håndtering av dette. Bruk av hansker, vernebriller og beskyttelsesklær er anbefalt ved håndtering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal. Dersom dispersjonen kommer i kontakt med huden, skal huden vaskes umiddelbart og grundig med såpe og vann. Hvis dispersjonen kommer i kontakt med slimhinner, skal de skylles grundig med vann. Gravid personale skal ikke håndtere ONIVYDE pegylated liposomal med tanke på legemidlets cytotoxiske egenskaper.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.