

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 43 mg irinotekan som vattenfri bas (som irinotekansukrosofat-salt i en pegylerad liposomal blandning).

En ml koncentrat innehåller 4,3 mg irinotekan som vattenfri bas (som irinotekansukrosofat-salt i en pegylerad liposomal blandning).

Hjälpämne med känd effekt

En ml koncentrat innehåller 0,144 mmol (3,31 mg) natrium.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

Vit till lätt guldfärgad opak isoton liposomal dispersion.

Koncentratet har ett pH-värde på 7,2 och en osmolalitet på 295 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ONIVYDE pegylated liposomal är indicerat för:

- i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), som första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas.
- i kombination med 5-FU och LV, som behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas hos vuxna patienter vars sjukdom progredierat efter en gemcitabinbaserad behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

ONIVYDE pegylated liposomal får endast ordinerats och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av cancerbehandling.

ONIVYDE pegylated liposomal är inte detsamma som, och inte utbytbar mot, icke-liposomalt irinotekan.

Dosering

ONIVYDE pegylated liposomal får inte ges som enda medel och ska ges tills sjukdomen progredierar eller tills läkemedlet inte längre tolereras av patienten.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin

ONIVYDE pegylated liposomal, oxaliplatin, LV och 5-FU ska administreras sekventiellt.

Rekommenderad dos för ONIVYDE pegylated liposomal är 50 mg/m² intravenöst under 90 minuter, följt av oxaliplatin 60 mg/m² under 120 minuter, följt av LV 400 mg/m² intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m² intravenöst under 46 timmar. Denna regim ska administreras varannan vecka.

Oxaliplatin kan sättas ut om det inte tolereras väl och om behandlingen kan fortsätta med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Den rekommenderade startdosen av ONIVYDE pegylated liposomal, till patienter som är känt homozygota för allelen UGT1A1*28, är oförändrad och förblir 50 mg/m² administrerat intravenöst under 90 minuter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

ONIVYDE pegylated liposomal, leukovorin och 5-fluorouracil ska administreras sekventiellt. Rekommenderad dos och regim för ONIVYDE pegylated liposomal är 70 mg/m² intravenöst under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m² intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m² intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka.

En minskad startdos av ONIVYDE pegylated liposomal om 50 mg/m² bör övervägas för patienter som är känt homozygota för allelen UGT1A1*28 (se avsnitt 4.8 och 5.1). En dosökning av ONIVYDE pegylated liposomal till 70 mg/m² bör övervägas om den tolereras i påföljande cykler.

Premedicinering

Det rekommenderas att patienter premedicineras med standarddoser av dexametason (eller motsvarande kortikosteroid) tillsammans med en 5-HT₃-antagonist (eller annat antiemetikum) senast 30 minuter före infusionen med ONIVYDE pegylated liposomal.

Dosjusteringar

Alla dosjusteringar ska baseras på den kraftigaste biverkningen i föregående behandling. LV-dosen kräver ingen justering.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar av ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatin/5-FU/LV

<i>Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE[†]</i>	<i>Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5–FU</i>	
Hematologiska biverkningar		
<u>Neutropeni</u>	En ny behandlingscykel ska inte inledas förrän det absoluta neutrofilantalet är $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$).	
<i>Grad 3 eller 4 ($< 1\,000$ celler/mm^3) eller neutropen feber</i>	<i>Första händelsen</i>	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 80 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5–FU med 20 %.
	<i>Andra händelsen</i>	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 65 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5–FU med ytterligare 15 %.
	<i>Tredje händelsen</i>	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 50 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5–FU med ytterligare 15 %.
	<i>Fjärde händelsen</i>	Avbryt behandlingen
<u>Trombocytopeni och leukopeni</u>	En ny behandlingscykel ska inte inledas förrän antalet trombocyter är $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$). Dosjusteringar för leukopeni och trombocytopeni baseras på biverkningsgrad enligt NCI CTCAE och motsvarar vad som ovan rekommenderas för neutropeni.	

Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE [†]		Justering av ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU	
Icke-hematologiska biverkningar*			
<u>Diarré</u>		En ny behandlingscykel ska inte inledas förrän diarrén går ner till ≤ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).	
Grad 2		En ny behandlingscykel ska inte inledas förrän diarrén går ner till ≤ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).	
Grad 3 eller 4	Första händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 80 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5-FU med 20 %.	
	Andra händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 65 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5-FU med ytterligare 15 %.	
	Tredje händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 50 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5-FU med ytterligare 15 %.	
	Fjärde händelsen	Avbryt behandlingen	
<u>Alla övriga biverkningar*</u> Grad 3 eller 4	Första händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 80 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5-FU med 20 %.	
	Andra händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 65 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5-FU med ytterligare 15 %.	
	Tredje händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal till 50 % av startdosen. Reducera dosen av oxaliplatin och 5-FU med ytterligare 15 %.	
	Fjärde händelsen	Avbryt behandlingen	
Vid grad ≥ 3 med illamående och kräkningar		Reducera dosen endast om händelser inträffar trots optimal antiemetisk behandling.	
<u>Hand-fotsyndrom: Grad 3 eller 4</u>		Första händelsen	Avbryt behandlingen
<u>Neurocerebellär biverkning oavsett grad eller hjärtbiverkning av ≥ grad 2</u>		Första händelsen	Avbryt behandlingen
<u>Anafylaktisk reaktion</u>		Första händelsen	Avbryt behandlingen
<u>Interstitiell lungsjukdom</u>		Första händelsen	Avbryt behandlingen

* Exkluderar asteni och anorexi

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

Patienter som är homozygota för allelen UGT1A1*28 ska inleda behandling med samma dos av ONIVYDE pegylated liposomal och samma krav på dosreduktion gäller dessa patienter.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

För patienter som startar behandling med 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal och inte ökar dosen till 70 mg/m² rekommenderas den första dosreduktionen till 43 mg/m² och den andra dosreduktionen till 35 mg/m². Patienter som kräver ytterligare dosreduktion ska avbryta behandlingen.

Patienter som är känt homozygota för UGT1A1*28 och inte drabbas av några läkemedelsrelaterade biverkningar under den första behandlingscykeln (reducerad dos på 50 mg/m²) kan få ONIVYDE pegylated liposomal-dosen ökad till en total dos om 70 mg/m² i efterföljande cykler baserat på den individuella patientens tolerans.

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar av ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV för biverkningar av grad 3-4 hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28

Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE ¹		ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU-justering (hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28)
Hematologiska biverkningar		
<u>Neutropeni</u>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän det absoluta neutrofilantalet är $\geq 1\,500$ celler/mm ³	
<u>Grad 3 eller 4 (< 1 000 celler/mm³) eller neutropen feber</u>	<i>Första händelsen</i>	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 50 mg/m ² Reducera 5-FU-dosen med 25 % (1 800 mg/m ²).
	<i>Andra händelsen</i>	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 43 mg/m ² Reducera 5-FU-dosen med ytterligare 25 % (1 350 mg/m ²).
	<i>Tredje händelsen</i>	Avbryt behandlingen
<u>Trombocytopeni</u> <u>Leukopeni</u>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän antal trombocyter $\geq 100\,000$ trombocyter/mm ³ Dosjusteringar för leukopeni och trombocytopeni baseras på NCI CTCAE-biverkningsgraderingen och motsvarar vad som ovan rekommenderas för neutropeni.	
Icke-hematologiska biverkningar ²		
<u>Diarré</u>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän diarrén går ner till $\leq$ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).	
<u>Grad 2</u>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän diarrén går ner till $\leq$ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).	
<u>Grad 3 eller 4</u>	<i>Första händelsen</i>	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 50 mg/m ² Reducera 5-FU-dosen med 25 % (1 800 mg/m ²)
	<i>Andra händelsen</i>	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 43 mg/m ² Reducera 5-FU-dosen med ytterligare 25 % (1 350 mg/m ²)
	<i>Tredje händelsen</i>	Avbryt behandlingen
<u>Illamående/kräkningar</u>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän illamående/kräkningar går ner till $\leq$ grad 1 eller baslinjen	
<u>Grad 3 eller 4 (trots antiemetisk behandling)</u>	<i>Första händelsen</i>	Optimera antiemetisk behandling Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 50 mg/m ²

Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE¹	ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU-justering (hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28)	
	Andra händelsen	Optimera antiemetisk behandling Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 43 mg/m ²
	Tredje händelsen	Avbryt behandlingen
<u>Hepatiska, renala, respiratoriska eller övriga² biverkningar</u> Grad 3 eller 4	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän biverkningarna går ner till ≤ grad 1	
	Första händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 50 mg/m ² Reducera 5-FU-dosen med 25 % (1 800 mg/m ²)
	Andra händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 43 mg/m ² Reducera 5-FU-dosen med ytterligare 25 % (1 350 mg/m ²)
	Tredje händelsen	Avbryt behandlingen
Anafylaktisk reaktion	Första händelsen	Avbryt behandlingen
Interstitiell lungsjukdom	Första händelsen	Avbryt behandlingen

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, aktuell version

² Exkluderar asteni och anorexi. Asteni och grad 3-anorexi kräver ingen dosjustering.

Tabell 3: Rekommenderade dosjusteringar av ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV för biverkningar av grad 3–4 hos patienter som är homozygota för UGT1A1*28

Biverkningsgrad (värde) av NCI CTCAE v 4.0¹	ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU-justering (hos patienter som är homozygota för UGT1A1*28 utan föregående ökning³ till 70 mg/m²)	
Biverkningar² Grad 3 eller 4	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän biverkningen går ner till ≤ grad 1	
	Första händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 43 mg/m ² 5-FU-dosjustering enligt tabell 2
	Andra händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 35 mg/m ² 5-FU-dosjustering enligt tabell 2
	Tredje händelsen	Avbryt behandlingen
Anafylaktisk reaktion	Första händelsen	Avbryt behandlingen
Interstitiell lungsjukdom	Första händelsen	Avbryt behandlingen

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, aktuell version

² Exkluderar asteni och anorexi. Asteni och grad 3-anorexi kräver ingen dosjustering

³ Vid en dosökning av ONIVYDE pegylated liposomal till 70 mg/m², om den tolereras i påföljande behandlingscykler, ska de rekommenderade dosjusteringarna följa tabell 2

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts på ONIVYDE pegylated liposomal vid nedsatt leverfunktion. ONIVYDE pegylated liposomal bör undvikas hos patienter med bilirubin > 2,0 mg/dl eller aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) > 2,5 gånger övre gränsen för normalvärdet (ULN) eller > 5 gånger ULN vid förekomst av levermetastaser (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts på ONIVYDE pegylated liposomal vid nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt en 4.4 och 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLCr < 30 ml/min).

Äldre

Cirka fyrtionio procent (49,6 %) av patienterna i NAPOLI-3 och fyrtioen procent (41 %) av patienterna i NAPOLI-1, som behandlades med ONIVYDE pegylated liposomal, var ≥ 65 år. Ingen dosjustering rekommenderas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ONIVYDE pegylated liposomal för barn och ungdomar i åldern ≤ 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

ONIVYDE pegylated liposomal är till för intravenös användning. Koncentratet måste spädas före administrationen och ges som en enstaka intravenös infusion under 90 minuter. För mer information, se avsnitt 6.6.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

ONIVYDE pegylated liposomal är ett cytotoxiskt läkemedel. Vid hantering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal rekommenderas att handskar, skyddsglasögon och skyddskläder används. Gravid personal bör inte hantera ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Kontraindikationer

Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

ONIVYDE pegylated liposomal är en liposomal blandning med irinotekan och med andra farmakokinetiska egenskaper än icke-liposomalt irinotekan. Dosens koncentration och styrka avviker från icke-liposomalt irinotekan.

ONIVYDE pegylated liposomal är inte detsamma som, och inte utbytbar mot, andra icke-liposomala irinotekanblandningar.

Hos det begränsade antalet patienter som tidigare använt icke-liposomalt irinotekan har ingen nytta med ONIVYDE pegylated liposomal kunnat påvisas.

Myelosuppression/neutropeni

Det rekommenderas att blodstatusen övervakas under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal. Patienter bör vara medvetna om risken för neutropeni och innebörden av feber. Febril neutropeni (kroppstemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ och neutrofilantal $\leq 1\,000$ celler/ mm^3) bör behandlas akut på sjukhus med bredspektrumantibiotika. Sepsis med neutropen feber och påföljande septisk chock med dödlig utgång har observerats hos patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som behandlats med ONIVYDE pegylated liposomal.

För patienter som upplevt allvarliga hematologiska biverkningar rekommenderas en dosreduktion eller avbruten behandling (se avsnitt 4.2). Patienter med allvarlig skada i benmärgen ska inte behandlas med ONIVYDE pegylated liposomal.

Anamnes på tidigare strålbehandling av buken ökar risken för allvarlig neutropeni och febril neutropeni som följd av behandling med ONIVYDE pegylated liposomal. Noggrann övervakning av blodstatusen rekommenderas. Myeloiska tillväxtfaktorer bör övervägas att användas på patienter med anamnes på strålbehandling av buken. Försiktighet bör iakttas för patienter som får samtidig behandling med ONIVYDE pegylated liposomal och strålning.

Patienter med otillräcklig glukuronidering av bilirubin, som vid Gilberts syndrom, kan löpa större risk för myelosuppression när de behandlas med ONIVYDE pegylated liposomal.

Immunosuppressiva effekter och vaccin

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar p.g.a. kemoterapeutiska läkemedel, som t.ex. ONIVYDE pegylated liposomal, kan medföra allvarliga eller dödliga infektioner. Immunisering med levande vaccin bör därför undvikas. Avdödade eller inaktiverade vaccin får administreras. Responsen från sådana vaccin kan dock vara lägre.

Interaktioner med potenta CYP3A4-induktorer

ONIVYDE pegylated liposomal ska inte administreras tillsammans med potenta CYP3A4-enzyminduktorer som antiepileptika (fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin), rifampicin, rifabutin och johannesört såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ. Den lämpliga startdosen för patienter som tar sådana antiepileptika eller andra potenta induktorer har inte fastställts. Var uppmärksam på att byta ut dessa mot icke-enzyminducerande behandlingar minst två veckor innan behandlingsstart med ONIVYDE pegylated liposomal (se avsnitt 4.5).

Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare eller potenta UGT1A1-hämmare

ONIVYDE pegylated liposomal ska inte administreras tillsammans med potenta CYP3A4-enzymhämmare (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol). Potenta CYP3A4-hämmare bör sättas ut minst en vecka före starten av ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen.

ONIVYDE pegylated liposomal bör inte administreras med potenta UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ.

Diarré

ONIVYDE pegylated liposomal kan orsaka allvarlig och livshotande diarré. ONIVYDE pegylated liposomal får inte administreras på patienter med tarmobstruktion eller kronisk inflammatorisk tarmsjukdom.

Diarré kan uppstå tidigt (börjar ≤ 24 timmar efter start med ONIVYDE pegylated liposomal) eller sent (> 24 timmar) (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med tidig diarré eller kolinerga symtom bör behandling eller profylax med atropin övervägas, såvida det inte finns kontraindikationer. Patienter bör vara medvetna om risken av försenad diarré som kan ha en försvagande och i sällsynta fall livshotande effekt eftersom ihållande lös eller

vattning avföring kan leda till uttorkning, elektrolytobalans, kolit, gastrointestinal (GI) blödning, infektion eller sepsis.

Så snart den första vattninga avföringen inträffar bör patienten börja dricka stora mängder vätska som innehåller elektrolyter. Patienter bör ha loperamid (eller motsvarande) tillgänglig för att börja behandling för sent uppkommen diarré. Loperamid bör påbörjas vid första händelse av mjuk eller lös avföring eller vid tidigaste förekomst av mer frekventa tarmrörelser än normalt (högst 16 mg/dygn). Loperamid bör ges tills att patienten inte har haft diarré under de senaste 12 timmarna. För att bättre förebygga allvarlig diarré ska alla laktoshaltiga produkter sättas ut och god hydrering och fettfattig kost upprätthållas.

Om diarrén fortsätter trots att patienten använt loperamid under mer än 24 timmar, bör ytterligare oral antibiotika (t.ex. fluorokinolon under 7 dagar) övervägas. Loperamid bör inte användas under mer än 48 timmar i följd pga. risken för paralytisk ileus. Om diarrén fortsätter under mer än 48 timmar sätt ut loperamid, övervaka patienten och ersätt med flytande elektrolyter och fortsätt med antibiotika tills de medföljande symtomen upphör.

En ny behandlingscykel ska inte inledas förrän diarrén går ner till $\leq$ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).

Efter diarré av grad 3 eller 4 bör den påföljande ONIVYDE pegylated liposomal-dosen reduceras (se avsnitt 4.2).

Reaktioner från kolinergika

Tidig diarré kan följas av kolinerga symtom som rinit, ökad salivavsöndring, rodnad, diafores, bradykardi, mios och hyperperistaltik. Vid eventuella kolinerga symtom ska atropin administreras.

Överkänslighetsreaktioner inkluderande akuta infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsreaktioner som primärt bestod av utslag, urtikaria, periorbitalt ödem eller klåda rapporterades från patienter som fick ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Nya händelser (alla i grad 1 eller grad 2) uppstod generellt tidigt under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen. Man noterade att endast 2 av 10 patienter hade händelser efter femte dosen. Överkänslighetsreaktioner inkluderande akuta infusionsreaktioner, anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner och angioödem kan förekomma. ONIVYDE pegylated liposomal bör utsättas vid fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.2).

Tidigare total pankreatektomi

Patienter med total pankreatektomi i anamnesen löper högre risk för allvarliga infektioner som följd av ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-FU och leukovorin. Patienter bör övervakas för tecken på infektioner.

Kärlsjukdomar

ONIVYDE pegylated liposomal har förknippats med tromboemboliska händelser såsom lungemboli, ventrombos och arteriell tromboemboli. Noggrann anamnes ska tas för att identifiera patienter med flera riskfaktorer utöver den underliggande tumören. Patienter ska informeras om tecken och symtom på tromboemboli och rådas att omedelbart kontakta läkare eller sjuksköterska om sådana tecken eller symtom uppstår.

Lungtoxicitet

ILD-liknande händelser (interstitiell lungsjukdom) som lett till dödlighet har förekommit på patienter som fått icke-liposomalt irinotekan. I studien NAPOLI-3 rapporterades pneumonit hos 0,3 % av de patienter som fick ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin och 5-FU/LV. Riskfaktorerna innefattar tidigare lungsjukdom, användning av pneumotoxiska läkemedel, kolonistimulerande faktorer eller tidigare genomgången strålningsbehandling. Patienter med riskfaktorer bör övervakas noga för respiratoriska symtom före och under ONIVYDE pegylated liposomal-behandling. Ett retikulonodulärt mönster noterades vid bröstströmtgen hos en liten andel

patienter som ingått i en klinisk studie med irinotekan. Ny eller progressiv dyspné, hosta och feber bör leda till omedelbart avbrytande av ONIVYDE pegylated liposomal-behandling, och diagnostisk utvärdering bör inväntas. ONIVYDE pegylated liposomal bör sättas ut hos patienter med en bekräftad diagnos på ILD (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med hyperbilirubinemi hade högre koncentrationer av totalt SN-38 (se avsnitt 5.2) och därför ökad risk för neutropeni. Regelbunden övervakning av blodstatusen ska genomföras på patienter med totalt bilirubin på 1,0–2,0 mg/dl. Försiktighet ska iakttas hos patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin > 2 gånger övre gränsen för normalvärdet [ULN], transaminaser > 5 gånger ULN). Försiktighet krävs när ONIVYDE pegylated liposomal ges i kombination med andra levertoxiska läkemedel, särskilt hos patienter med redan föreliggande nedsatt leverfunktion.

Underviktiga patienter (BMI (body mass index) < 18,5 kg/m²)

I NAPOLI-1 upplevde 5 av 8 underviktiga patienter biverkningar av grad 3 eller 4, oftast myelosuppression, medan 7 av de 8 patienterna krävde dosjustering som en dosförskjutning, dosreduktion eller dosutsättning. Försiktighet ska iakttas när ONIVYDE pegylated liposomal används på patienter med BMI < 18,5 kg/m².

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 33,1 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,65 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om läkemedels interaktioner med ONIVYDE pegylated liposomal har hämtats från publicerad vetenskaplig litteratur om icke-liposomalt irinotekan.

Interaktioner som påverkar användning av ONIVYDE pegylated liposomal

Potenta CYP3A4-induktorer

Patienter som samtidigt får icke-liposomalt irinotekan och de CYP3A4-enzyminducerande antikonvulsanterna fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin exponeras i väsentligt lägre grad för irinotekan (AUC-reduktion på 12 % med johannesört, 57 %–79 % med fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin) och SN-38 (AUC-minskning på 42 % med johannesört, 36 %–92 % med fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin). Därför kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal och CYP3A4-induktorer minska den systemiska exponeringen för ONIVYDE pegylated liposomal.

Potenta CYP3A4-hämmare och UGT1A1-hämmare

Patienter som samtidigt använder icke-liposomalt irinotekan och ketokonazol, en CYP3A4- och UGT1A1-hämmare, har en ökad SN-38-exponering med 109 %. Därför kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal och andra CYP3A4-hämmare (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, vorikonazol) öka den systemiska exponeringen för ONIVYDE pegylated liposomal. Baserat på läkemedelsinteraktionen mellan icke-liposomalt irinotekan och ketokonazol, kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal och andra UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib) också öka den systemiska exponeringen för ONIVYDE pegylated liposomal.

Samtidig administrering av ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV ändrar inte farmakokinetiken för ONIVYDE pegylated liposomal, baserat på analysen av populationens farmakokinetik.

Antineoplastiska medel (inklusive flucytosin som en prodrug till 5-fluorouracil)
Biverkningar av irinotekan, till exempel myelosuppression, kan förvärras av andra antineoplastiska medel som har en liknande biverkningsprofil.

Det finns inga kända interaktioner mellan ONIVYDE pegylated liposomal och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder bör använda ett effektivt preventivmedel under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen och sju månader efter. Män bör använda kondom under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen och fyra månader efter.

Graviditet

Det finns inga adekvata data beträffande ONIVYDE pegylated liposomal-användning under graviditet. ONIVYDE pegylated liposomal kan skada fostret om det administreras till en gravid kvinna, eftersom aktiva substansen irinotekan har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent hos djur (se avsnitt 5.3). Därför, baserat på resultat från djurstudier och den aktiva mekanismen av irinotekan, bör inte ONIVYDE pegylated liposomal användas under graviditet såvida det inte är uppenbart nödvändigt. Om ONIVYDE pegylated liposomal används under graviditeten eller om patienten blir gravid under behandlingen bör patienten informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Amning

Det är okänt om ONIVYDE pegylated liposomal eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Eftersom det finns risk för allvarliga biverkningar från ONIVYDE pegylated liposomal på ammande barn är ONIVYDE pegylated liposomal kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Patienterna bör inte amma förrän en månad efter sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data beträffande påverkan från ONIVYDE pegylated liposomal på mänsklig fertilitet. Icke-liposomalt irinotekan visade sig orsaka atrofi på manliga och kvinnliga könsorgan på djur efter flera dagliga irinotekandoser (se avsnitt 5.3). Innan administrering av ONIVYDE pegylated liposomal påbörjas bör man överväga att ge rådgivning till patienter om förvaring av könsceller.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ONIVYDE pegylated liposomal har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Under behandlingen bör patienter vara försiktiga när de kör eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin (NALIRIFOX)

Följande biverkningar, relaterade till administrering av ONIVYDE pegylated liposomal, rapporterades hos 370 patienter som fått läkemedlet i kombination med oxaliplatin/5-FU/LV, och som inte tidigare fått någon kemoterapi för metastaserande adenokarcinom i pankreas.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 20\%$) var: lös avföring, illamående, kräkningar, minskad aptit, utmattning, asteni, neutropeni, minskat antal neutrofiler samt anemi. De vanligaste allvarliga biverkningarna ($\geq 5\%$ grad 3 eller 4) var: lös avföring, illamående, kräkningar, minskad aptit, utmattning, asteni, neutropeni, minskat antal neutrofiler, anemi samt onormalt låga halter av kalium i

blodet. De vanligast förekommande allvarliga biverkningarna ($\geq 2\%$) lös avföring, illamående, kräkningar och uttorkning.

Biverkningar, som iakttagits med ONIVYDE pegylated liposomal och som medfört permanent utsättning, förekom hos 9,5 % av patienterna; den vanligaste biverkningen som medförde utsättning var neutropeni.

Dosreduktion av ONIVYDE pegylated liposomal till följd av biverkningar (oavsett vad orsaken bedömts vara), förekom hos 52,4 % av patienterna; den vanligaste biverkningarna som krävde dosreduktion ($\geq 5\%$) var lös avföring, illamående, neutropeni och minskat antal neutrofiler.

ONIVYDE pegylated liposomal sattes ut till följd av biverkningar (oavsett vad orsaken bedömts vara) hos 1,9 % av patienterna; den vanligaste biverkningarna som krävde avbrott överkänslighet och infusionsrelaterade reaktioner vilka förekom hos 0,5 % av patienterna.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

Följande biverkningar, relaterade till administrering av ONIVYDE pegylated liposomal, rapporterades hos 264 patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas, vilka behandlats efter sjukdomsprogression efter en gemcitabinbaserad behandling.

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 20\%$) från ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV var: diarré, illamående, kräkningar, minskad aptit, neutropeni, utmattningsasteni, anemi, stomatit och pyrexia. De vanligaste allvarliga biverkningarna ($\geq 2\%$) från ONIVYDE pegylated liposomal-behandling var diarré, kräkningar, febril neutropeni, illamående, pyrexia, sepsis, uttorkning, septisk chock, pneumoni, akut njursvikt och trombocytopeni.

Andelen biverkningar som ledde till permanent utsättning av behandlingen var 11 % för ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-gruppen.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning var infektion och diarré för ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Tabell med biverkningar

Biverkningar som beskrivs i detta avsnitt är hämtade från kliniska studier och erfarenhet efter marknadsintroduktion av ONIVYDE pegylated liposomal.

Biverkningar som kan uppstå under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal sammanfattas nedan och presenteras enligt klassificering av organsystem och frekvenskategori (tabell 4). Inom varje klassificering av organsystem och frekvenskategori presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna som används för biverkningar är: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$)* och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar rapporterade hos patienter som behandlats med ONIVYDE pegylated liposomal

Organsystem Frekvens*	I kombination med oxaliplatin/5-FU/LV (i studien NAPOLI-3)	I kombination med 5-FU/LV (i studien NAPOLI-1 samt erfarenheter efter marknadsintroduktionen)
Infektioner och infestationer		
Vanliga	sepsis, urinvägsinfektion, kandidainfektion, nasofaryngit	septisk chock, sepsis, pneumoni, febril neutropeni, gastroenterit, oral kandidos
Mindre vanliga	divertikulit, pneumoni, analabscess, feberinfektion, gastroenterit, slemhinneinfektion, oral svampinfektion, Clostridioides difficile-infektion, bindhinneinflammation, furunkel, Herpes simplex, strupkatarr, parodontit, utslag med varblåsor, sinuit, tandinfektion, vulvovaginal svampinfektion	gallvägssepsis

Organsystem Frekvens*	I kombination med oxaliplatin/5-FU/LV (i studien NAPOLI-3)	I kombination med 5-FU/LV (i studien NAPOLI-1 samt erfarenheter efter marknadsintroduktionen)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)		
Mindre vanliga	ödem runt tumör	
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga	anemi, neutropeni, trombocytopeni	neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni
Vanliga	febril neutropeni, leukopeni, lymfopeni	lymfopeni
Mindre vanliga	pancytopeni, hemolytisk anemi	
Immunsystemet		
Mindre vanliga	överkänslighet	överkänslighet
Ingen känd frekvens		anafylaktisk/anafylaktoid reaktion angioödem
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	onormalt låga halter av kalium i blodet, minskad aptit	onormalt låga halter av kalium i blodet, hypomagnesemi, uttorkning, minskad aptit
Vanliga	uttorkning, hyponatremi, hypofosfatemi, hypomagnesemi, hypoalbuminemi, hypokalcemi	hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi
Mindre vanliga	elektrolytrubbning, hyperkalcemi, celldöd, hypokloremi, gikt, hyperglykemi, onormalt höga halter av kalium i blodet, järnbrist, undernäring	
Psykiatriska tillstånd		
Vanliga		insomni
Mindre vanliga	insomni, förvirringstillstånd, depression, neuros	
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	perifer neuropati, dysgeusi, parestesi	yrsel
Vanliga	tremor, neurotoxicitet, dysestesi, kolinerget syndrom, huvudvärk, yrsel	kolinerget syndrom, dysgeusi
Mindre vanliga	anfall, hjärnblödning, cerebral ischemi, ischemisk stroke, anosmi, ageusi, balanssjukdom, hypersomni, hypestesi, intellektuell funktionsnedsättning, letargi, minnesfunktionsnedsättning, presynkope, synkope, transitorisk ischemisk attack	
Ögon		
Vanliga	dimsyn	
Mindre vanliga	ögonirritation, nedsatt synskärpa	
Öron och balansorgan		
Mindre vanliga	vertigo	
Hjärtat		
Vanliga	takykardi	hypotension
Mindre vanliga	kärlkramp, akut hjärtinfarkt, palpitationer	
Blodkärl		
Vanliga	hypotension, tromboemboliska händelser	pulmonell emboli, tromboemboliska händelser

Organsystem Frekvens*	I kombination med oxaliplatin/5-FU/LV (i studien NAPOLI-3)	I kombination med 5-FU/LV (i studien NAPOLI-1 samt erfarenheter efter marknadsintroduktionen)
Mindre vanliga	hypertension, perifer kyla, hematom, flebit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Vanliga	pulmonell emboli, hicka, andnöd, epistaxis	andnöd, dysfoni
Mindre vanliga	orofaryngeal smärta, hosta, hyperoxi, nasal inflammation, atelektas, dysfoni, pneumonit	hypoxi, interstitiell lungsjukdom (inklusive pneumonit)
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	lös avföring, illamående, kräkningar, smärta/obehag i buken, stomatit	lös avföring, kräkningar illamående, buksmärta, stomatit
Vanliga	tjocktarmsinflammation, enterokolit, förstoppning, muntorrhet, gasbildning, bukdistension, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, hemorrojder, dysfagi	tjocktarmsinflammation, hemorrojder
Mindre vanliga	mag-tarmtoxicitet, duodenalhinder, analinkontinens, aftöst sår, oral dysestesi, oral smärta, tungrubbnig, analfissur, angulär keilit, dyschezi, oral parestesi, karies, eruktation, magsäckssjukdom, gastrit, tandköttssjukdom, tandköttssmärta, hematochezi, tandhyperestesi, paralytisk ileus, läppsvullnad, sårbildning i munnen, esofageal spasm, tandlossningssjukdom, rektalblödning	matstrupsinflammation, proktit
Lever och gallvägar		
Vanliga	hyperbilirubinemi	hypoalbuminemi
Mindre vanliga	gallvägsinflammation, toxisk hepatit, gallstas, hepatisk cytolys	
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	alopeci	alopeci
Vanliga	torr hud, palmart-plantart erytrodysestesisyndrom, hudutslag, hudhyperpigmentering	pruritus
Mindre vanliga	pruritus, hyperhidros, bullös dermatit, exfoliativ generaliserad dermatit, erytem, nageltoxicitet, papel, petekier, psoriasis, känslig hud, hudexfoliation, hudlesion, telangiectasi, urtikaria	urtikaria, hudutslag, missfärgad nagel
Ingen känd frekvens		erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Vanliga	muskulär svaghet, myalgi, muskelspasmer	
Mindre vanliga	artralgi, ryggsmärta, skelettsmärta, smärta i extremitet, polyartrit	
Njurar och urinvägar		
Vanliga	akut njurskada	akut renal svikt
Mindre vanliga	renal nedsättning, renal svikt, dysuri, proteinuri	

Organsystem Frekvens*	I kombination med oxaliplatin/5-FU/LV (i studien NAPOLI-3)	I kombination med 5-FU/LV (i studien NAPOLI-1 samt erfarenheter efter marknadsintroduktionen)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
Mindre vanliga	vulvovaginal torrhet	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	asteni, slemhinneinflammation	pyrexia, perifert ödem, slemhinneinflammation, asteni
Vanliga	pyrexia, vätskeansamling, frossa	infusionsrelaterad reaktion, vätskeansamling
Mindre vanliga	sjukdomskänsla, allmänt försämrad fysisk hälsa, inflammation, multiorgandysfunktionssyndrom, influensaliknande sjukdom, icke-kardiell bröstsmärta, axillsmärta, bröstsmärta, hypotermi, smärta, svullnad i ansiktet, temperaturintolerans, xeros	
Undersökningar och provtagningar		
Mycket vanliga	minskad vikt	minskad vikt
Vanliga	förhöjda transaminaser (ALAT och ASAT), förhöjt alkaliskt fosfat i blod, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt blodkreatinin	förhöjt bilirubin, förhöjda transaminaser (ASAT och ALAT), förhöjd internationell normaliserad kvot
Mindre vanliga	förhöjd internationell normaliserad kvot, minskat totalt protein, minskad njurclearance av kreatinin, förlängt QT på elektrokardiogram, förhöjt monocytantal, förhöjt troponin I	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		
Vanliga	infusionsrelaterad reaktion	

* Sällsynta förekomster inom NAPOLI-1-studien kan inte bedömas eftersom urvalet är för litet.

Beskrivning av ett urval av biverkningar

Myelosuppression

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin
Dödliga händelser utgjordes av febril neutropeni och pancytopeni, som vardera förekom hos 0,3 % patienterna i den grupp som fick NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin
Myelosuppression (neutropeni/leukopeni, trombocytopeni och anemi) var vanligare i gruppen med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV jämfört med 5-FU/LV-kontrollgruppen.

Neutropeni/leukopeni

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin
Leukopeni av grad 3 eller 4 förekom hos 0,8 % av de patienter som fick NALIRIFOX.
I studien NAPOLI-3, där ONIVYDE pegylated liposomal plus oxaliplatin/5-FU/LV (NALIRIFOX) jämfördes med gemcitabin plus nab-paklitaxel (Gem+NabP), visade säkerhetsdata högre förekomst av rapporterad neutropeni i den behandlingsgrupp som fick Gem+NabP. Neutropeni av grad 3 eller 4, minskat antal neutrofiler och febril neutropeni förekom hos 14,1 %, 9,7 % respektive 1,9 % av de patienter som fick NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

Neutropeni/leukopeni var den mest signifikanta viktiga hematologiska biverkningen. Neutropeni av grad 3 eller högre förekom oftare hos patienter som behandlades med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (27,4 %) jämfört med patienter som behandlades med 5-FU/LV (1,5 %). Neutropen feber/sepsis förekom oftare i gruppen med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-kombinationen [hos 4 patienter (3,4 %)] jämfört med 5-FU/LV-kontrollgruppen [hos 1 patient (0,7 %)].

Mediantiden till nadir för neutropeni $\geq$ grad 3 är 23 (intervall 8-104) dagar efter första behandlingsdosen med ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocytopeni

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin

Trombocytopeni av grad 3 eller 4 förekom hos 0,5 % av de patienter som fick NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

Trombocytopeni av grad 3 eller högre förekom hos 2,6 % av patienterna som behandlades med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV och 0 % hos patienterna som behandlades med 5-FU/LV.

Anemi

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin

Anemi av grad 3 eller 4 förekom hos 7,3 % av de patienter som fick NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

Anemi av grad 3 eller högre förekom hos 10,3 % av patienterna som behandlades med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV och hos 6,7 % av patienterna som behandlades med 5-FU/LV.

Akut njursvikt

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin

I NAPOLI-3 förekom renal nedsättning, vilken var av grad 3 och 4, hos 0,3 % av patienterna; renal svikt av grad 1 till 4 förekom hos 0,5 % av patienterna, varav 0,3 % var av grad 3 eller 4; akut njurskada av grad 1 till 4 förekom hos 1,1 % av patienterna, varav 0,8 % var av grad 3 eller 4 hos patienter som fick NALIRIFOX. Förhöjt blodkreatinin, i samtliga fall av grad 1 till 4, hos 1,4 % av patienterna, varav 0,3 % var av grad 3 eller 4. Minskad njurclearance av kreatinin av grad 1 eller 2 förekom hos 0,3 % av de patienter som fick NALIRIFOX. Det inträffade ett fall (0,3 %) av renal svikt med dödlig utgång i den behandlingsgrupp som fick NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt har identifierats inom studien NAPOLI-1, vanligen hos patienter som utvecklat hypovolemi pga. illamående/kräkningar och/eller diarré. Akut njursvikt rapporterades hos 6 av 117 patienter (5,1 %) i den grupp som fick ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Diarré och relaterade biverkningar

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin

I NAPOLI-3 visade säkerhetsdata på en högre förekomst av rapporterad diarré, i den behandlingsgrupp som fått NALIRIFOX, av samtliga grader och för grad 3 och 4. Diarré av grad 1 till 4 förekom hos 64,3 % av patienterna och diarré av grad 3 eller 4 förekom hos 19,5 % av de patienter som fick NALIRIFOX. Kolinerga manifestationer såsom rinit, snuva, kraftig salivavsöndring, rodnad, vallningar, ökad tårproduktion rapporterades för patienter som fick NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin

I studien NAPOLI-1 förekom diarré av grad 3 eller grad 4 hos 12,8 % av de patienter som fick ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV. För patienter som fick sen diarré var mediantiden tills den sena diarrén uppstod 8 dagar från den senaste ONIVYDE pegylated liposomal-dosen. Tidigt

uppkommen diarré, typiskt ≤ 24 timmar efter administrering kan förekomma och är vanligen övergående. Tidigt uppkommen diarré kan också följas av kolinerga symtom som kan innefatta rinit, ökad salivavsöndring, rodnad, diafores, bradykardi, mios och hyperperistaltik, vilket kan utlösa bukkramper. I den kliniska studien uppstod diarré tidigt hos 29,9 % av patienter och kolinerga händelser uppstod hos 3,4 % av dem som fick ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV.

Infusionsreaktion

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin
I NAPOLI-3 förekom infusionsrelaterad reaktion hos 1,4 % av de patienter som fick NALIRIFOX. Alla dessa var lindriga eller måttliga (grad 1 och 2).

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin
I studien NAPOLI-1 rapporterades akuta infusionsreaktioner hos 6,8 % av deltagarna i den grupp som fick ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Övriga särskilda populationer

Äldre

Generellt sett rapporterades inga stora kliniska skillnader i säkerhet mellan patienter ≥ 65 år och patienter < 65 år.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin
I studien NAPOLI-3 var medianåldern 65 år (i intervallet 20 till 85), 50,1 % av patienterna var minst 65 år medan 6,9 % av patienterna var 75 år eller äldre. Säkerhetsdata enligt åldersgrupp låg i linje med data för hela populationen i den behandlingsgrupp som fick NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin
I studien NAPOLI-1 noterades en högre frekvens för patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år, som behandlats med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (14,8 % respektive 7,9 %) och i vissa fall biverkningarna inte tillbaka. Biverkningar av grad 3 eller högre och allvarlig akutbehandling var mer frekvent hos patienter < 65 år (84,1 % och 50,8 %) jämfört med patienter ≥ 65 år (68,5 % och 44,4 %). Omvänt, upplevde patienter > 75 år ($n = 12$) oftare allvarliga biverkningar, dosförskjutning, dosreduktion och utsättning jämfört med patienter ≤ 75 år ($n = 105$) när de behandlades med ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV i studien över adenokarcinom i pankreas.

Asiatisk population

Jämfört med kaukasiska patienter observerades asiatiska patienter i NAPOLI-1 ha en lägre incidens av diarré [14 (19,2 %) av 73 kaukasier hade diarré $\geq$ grad 3 och 1 av 33 (3,3 %) asiater hade diarré $\geq$ grad 3] men en högre incidens av neutropeni med högre allvarlighetsgrad. Hos patienter som fick ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, var incidensen av neutropeni $\geq$ grad 3 högre bland asiatiska patienter [18 av 33 (55 %)] jämfört med kaukasiska patienter [13 av 73 (18 %)]. Neutropen feber/neutropen sepsis rapporterades hos 6 % asiatiska patienter jämfört med 1 % kaukasiska patienter. Detta stämmer med den populationsfarmakokinetiska analysen som visade en lägre exponering för irinotekan och en högre exponering för dess aktiva metabolit SN-38 hos asiater jämfört med kaukasier.

Patienter med nedsatt leverfunktion

I kliniska studier av icke-liposomalt irinotekan som administrerades enligt ett veckodosschema hade patienter med måttligt förhöjda baslinjenivåer av totalt bilirubin i serum (1,0 till 2,0 mg/dl) en signifikant större sannolikhet att få neutropeni grad 3 eller grad 4 i första cykeln än dem med bilirubinnivåer som var mindre än 1,0 mg/dl.

Patienter med UGT1A1-allel

Personer som är 7/7 homozygota för UGT1A1*28-allelen löper inte högre risk för neutropeni från icke-liposomalt irinotekan. I studien NAPOLI-1 var frekvensen för neutropeni $\geq$ grad 3 hos dessa patienter [2 av 7 (28,6 %)] samma som frekvensen hos patienter som inte var homozygota för UGT1A1*28-allelen och fick en startdos med ONIVYDE pegylated liposomal på 70 mg/m² [30 av 110 (27,3 %)] (se avsnitt 5.1). Denna observation utvärderades inte i NAPOLI-3.

Underviktiga patienter (BMI (body mass index) < 18,5 kg/m²)

I studien NAPOLI-1 upplevde 5 av 8 underviktiga patienter en biverkning av grad 3 eller 4, oftast myelosuppression, medan 7 av de 8 patienterna krävde dosjustering som en dosförskjutning, dosreduktion eller dosutsättning (se avsnitt 4.4). Denna observation utvärderades inte i NAPOLI-3.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I kliniska studier administrerades ONIVYDE pegylated liposomal i doser upp till 210 mg/m² till patienter med olika typer av cancer. Dessa patienters biverkningar överensstämde med dem som rapporterats med den rekommenderade dosen och regimen.

Det har rapporterats om överdosering av icke-irinotekan med doser upp till cirka den dubbla rekommenderade behandlingsdosen av irinotekan, vilket kan vara dödligt. De mest signifikanta biverkningarna som rapporterades var allvarlig neutropeni och allvarlig diarré.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av ONIVYDE pegylated liposomal. Maximalt stödjande vård bör sättas in för att förebygga uttorkning pga. diarré och för att behandla eventuella infektiösa komplikationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: topoisomeras 1 (TOP1) hämmare. ATC-kod: L01CE02

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i ONIVYDE pegylated liposomal är irinotekan (topoisomeras -I-hämmare) inpackad i en vesikel av lipidbilager eller liposom.

Irinotekan är ett derivat av kamptotecin. Kamptoteciner agerar som specifika hämmare av enzymet DNA-topoisomeras I. Irinotekan och dess aktiva metabolit SN-38 binder reversibelt mot topoisomeras I-DNA-komplexet och framkallar lesioner med ena DNA-kedjan, vilka blockerar DNA-replikationen och är ansvariga för cytotoxiciteten. Irinotekan metaboliseras av karboxylesteras till SN-38. SN-38 är cirka 1 000 gånger mer potent än irinotekan som en hämmare av topoisomeras I och är renat från tumörcellinjer från människa och gnagare.

Farmakodynamisk effekt

I djurmodeller har ONIVYDE pegylated liposomal visat sig höja plasmanivåerna av irinotekan och förlänga exponeringen för den aktiva metaboliten SN-38 vid tumörstället.

Klinisk effekt och säkerhet

NAPOLI-3

Säkerheten och effekten för ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin (NALIRIFOX) utvärderades i studien NAPOLI-3, en randomiserad, öppen multicenterstudie med aktiv kontroll vilken omfattade 770 patienter metastaserande adenokarcinom i pankreas och som inte tidigare fått kemoterapi i samband med metastaser. Det randomiserade urvalet stratifierades enligt region, levermetastaser och ECOG-funktionsstatus. Patienterna randomiserades (1:1) till att ingå i någon av följande behandlingsgrupper:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² som intravenös infusion under 90 minuter, följt av oxaliplatin 60 mg/m² som intravenös infusion under 120 minuter, följt av leukovorin 400 mg/m² intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m² intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka.

Gem+NabP: Nab-paklitaxel 125 mg/m² som intravenös infusion under 35 minuter, följt av 1 000 mg/m² gemcitabin intravenöst under 30 minuter, på dag 1, 8 och 15 i respektive 28-veckorscykel.

Patienter som var homozygota för allelen UGT1A1*28 inledde behandlingen med ONIVYDE pegylated liposomal vid samma dos (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) och övervakades noggrant med avseende på säkerhet.

Behandlingen fortsätts fram till sjukdomsprogression enligt RECIST V1.1 eller oacceptabel toxicitet. Tumörstatus bedömdes av prövaren vid baslinjen och därefter med åtta veckors mellanrum i enlighet med RECIST v1.1.

De huvudsakliga utfallsmått var Total överlevnad (OS), progressionsfri överlevnad (PFS) och objektiv responsfrekvens (ORR).

Demografi och patientkaraktistika vid baslinjen var: medianålder 65 år (intervall: 20–85); 50 % var 65 år eller äldre; 56 % män; 83 % vita; 5 % asiater; 3 % svarta eller afroamerikaner; ECOG-funktionsstatus var 0 hos 43 % eller 1 hos 57 % av patienterna; 87 % hade levermetastaser.

NAPOLI-3 påvisade en statistiskt signifikant förbättring av OS och PFS för den behandlingsgrupp som fått NALIRIFOX jämfört med gruppen som fått Gem+NabP, enligt analysplanens ursprungliga definition av strata. Median-OS var 11,1 månader (95 % KI: 10,0–12,1; HR 0,84 (95 % KI: 0,71–0,99); p = 0,04) för den grupp som fick NALIRIFOX och 9,2 månader (95 % KI: 8,3–10,6) för den grupp som fick Gem+NabP, vid den slutliga analysen. Resultaten av en uppdaterad OS-analys summeras i tabell 5 och figur 1 (OS).

Tabell 5: Effektnresultat från den kliniska studien NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem+NabP (N = 387)
Uppdaterad total överlevnad, slutpunkt = 3 oktober 2023		
Antal dödsfall, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Median total överlevnad (månader)	11,1	9,2
(95 % KI)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Riskkvot (95 % KI)*	0,85 (0,73; 0,99)	
Progressionsfri överlevnad, slutpunkt = 23 juli 2022**		
Död eller progression, n (%)	249 (65)	259 (67)
Median progressionsfri överlevnad (månader)	7,4	5,6
(95 % KI)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Riskkvot (95 % KI)*	0,70 (0,59; 0,84)	
p-värde [†]	0,0001	

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem+NabP (N = 387)
Objektiv responsfrekvens, slutpunkt = 23 juli 2022		
ORR (95 % KI)	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 + oxaliplatin/5-fluorouracil/leukovorin; Gem+NabP = gemcitabin + nab-paklitaxel

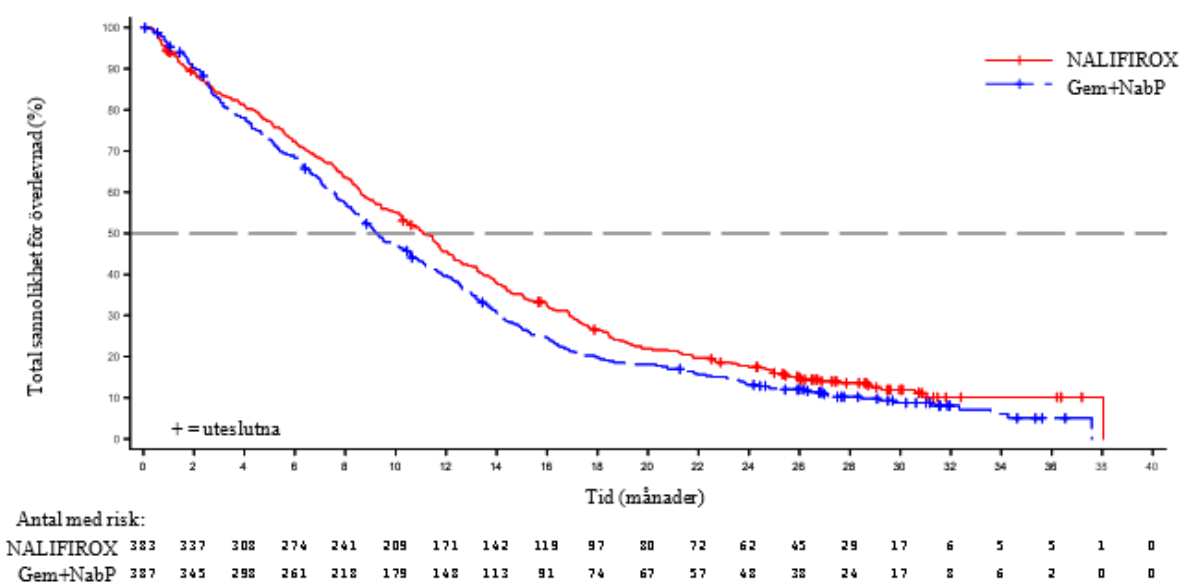
* Baserat på Cox' proportionella riskmodell stratifierat enligt ECOG-funktionsstatus vid baslinjen, region (Nordamerika, Ostasien och övriga världen) samt levermetastaser

** Patienter uteslöts om de påbörjat påföljande cancerbehandling eller dragit tillbaka sitt samtycke för studien eller förlorats till uppföljningsstudien eller uteblivit från två på varandra följande tumörbedömningar med därpå följande sjukdomsprogression eller dödsfall.

† Baserat på ett stratifierat log-rank-test.

Förkortningar: CR = fullständig remission, PR = partiell remission, KI = konfidensintervall

Figur 1: Kaplan–Meier-kurva för uppdaterad total överlevnad, slutpunkt = 3 oktober 2023 inom NAPOLI–3



NAPOLI–1

Säkerheten och effekten hos ONIVYDE pegylated liposomal undersöktes i en multinationell, randomiserad, kontrollerad öppen klinisk studie (NAPOLI–1) där man testade två behandlingsregimer för patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som hade dokumenterad sjukdomsprogression efter gemcitabin eller behandling som innehöll gemcitabin. Studien var avsedd att bedöma den kliniska effekten och säkerheten hos ONIVYDE pegylated liposomal-monoterapi eller ONIVYDE pegylated liposomal + 5–FU/LV jämfört med en aktiv kontrollgrupp med 5–FU/LV.

Patienter som randomiserades till ONIVYDE pegylated liposomal + 5–FU/LV fick ONIVYDE pegylated liposomal i 70 mg/m² som en intravenös infusion under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m² intravenöst under 30 minuter, följt av 5–FU 2 400 mg/m² intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka. Patienter som var homozygota för UGT1A1*28-allelen fick en lägre startdos med ONIVYDE pegylated liposomal (se avsnitt 4.2). Patienter som randomiserades till 5–FU/LV fick leukovorin 200 mg/m² intravenöst under 30 minuter, följt av 5–FU 2 000 mg/m² intravenöst under 24 timmar, administrerat dag 1, 8, 15 och 22 i en 6-veckorscykel. Patienter som randomiserades till ONIVYDE pegylated liposomal-monoterapi fick 100 mg/m² som en intravenös infusion under 90 minuter var 3:e vecka.

De viktigaste kriterierna för att få delta i den kliniska studien NAPOLI-1 för patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas var KPS (Karnofsky Performance Status) på ≥ 70 , normal bilirubinnivå, transaminasnivåer $\leq 2,5$ gånger ULN eller ≤ 5 gånger ULN för patienter med levermetastaser och albumin $\geq 3,0$ g/dl.

Totalt 417 patienter randomiserades till ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-gruppen (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal-monoterapigruppen (N = 151) och 5-FU/LV-gruppen (N = 149). Patientdemografi och sjukdomsrelaterade karaktäristika vid baslinjen var välbalanserad mellan studiegrupperna.

I den avsiktliga populationen (alla randomiserade) var medianåldern 63 år (intervallet 31–87 år), 57 % var män, 61 % var kaukasier och 33 % var asiater. Baslinjen för genomsnittlig albuminnivå var 3,6 g/dl och baslinje-KPS var 90–100 hos 55 % av patienterna. Sjukdomsegenskaper innefattade 68 % patienter med levermetastaser och 31 % med lungmetastaser. 12 % av patienterna hade inte tidigare genomgått någon metastatisk behandling, 56 % av patienterna hade tidigare genomgått en metastatisk behandling, 32 % av patienterna hade genomgått två eller fler metastatiska behandlingar.

Patienter fick behandling tills att sjukdomen progredierade eller oacceptabel biverkning. Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS, Overall survival). Därutöver användes också effektmåten PFS (Progression free survival, progressionsfri överlevnad) och ORR (Objective response rate, objektiv responsfrekvens). Resultaten visas i tabell 6. Total överlevnad visas i figur 2.

Tabell 6: Effektnät från den kliniska studien NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Total överlevnad, OS ¹		
Antal dödsfall, n (%)	75 (64)	80 (67)
Median-OS (månader)	6,1	4,2
(95 % KI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Risikkvot (95 % KI) ³	0,67 (0,49–0,92)	
p-värde ⁴	0,0122	
Progressionsfri överlevnad (PFS) ^{1,2}		
Död eller progression, n (%)	83 (71)	92 (77)
Median-PFS (månader)	3,1	1,5
(95 % KI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Risikkvot (95 % KI) ³	0,56 (0,41–0,75)	
p-värde ⁴	0,0001	
Objektiv responsfrekvens (ORR) ²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % KI för frekvens ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Frekvensskillnad (95 % KI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-värde ⁶	< 0,0001	

¹ Medianen är Kaplan-Meier-uppskattningen av medianöverlevnadstiden

² Enligt riktlinjerna RECIST, v 1.1.

³ Analys enligt Cox-modellen

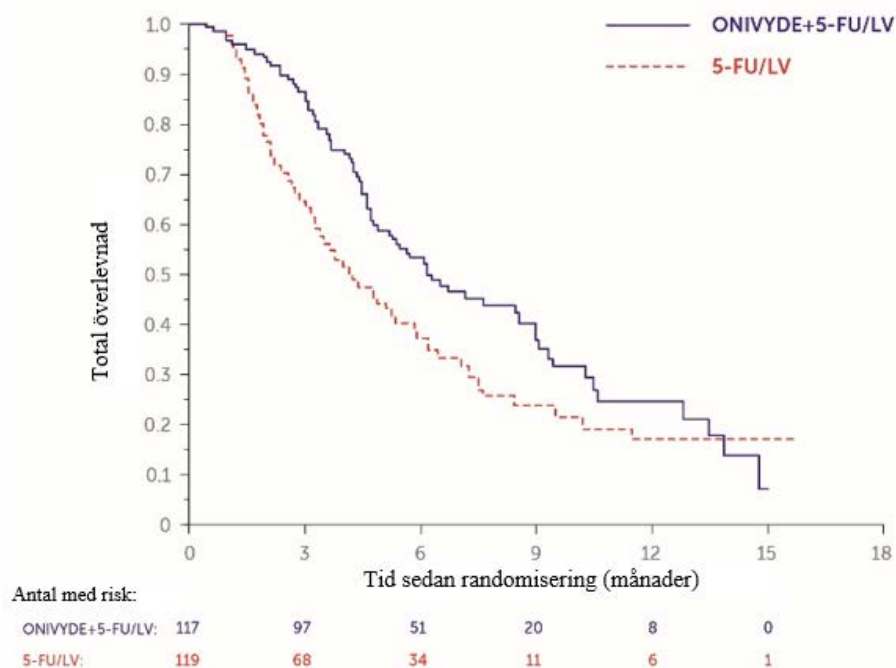
⁴ Ostratifierat log-rank-test

⁵ Baserat på normal approximation

⁶ Fishers exakta test

Förkortningar: 5-FU/LV = 5-fluorouracil/leukovorin, KI = konfidensintervall

Figur 2: Kaplan–Meier-diagram över total överlevnad inom NAPOLI-1



Hos det begränsade antal patienter som tidigare använt icke-liposomal irinotekan har ingen nytta med ONIVYDE pegylated liposomal kunnat påvisas.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ONIVYDE pegylated liposomal för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av pankreascancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Liposominkapslingen av irinotekan förlänger cirkulationstiden och begränsar distributionen jämfört med icke-liposomal irinotekan.

Farmakokinetiken i plasma av totalt irinotekan och totalt SN-38 har utvärderats hos patienter med cancer som fått ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi eller som del i en kombinerad kemoterapi, i doser mellan 35 och 155 mg/m². hos 1 058 cancerpatienter med hjälp av populationsfarmakokinetisk analys. De farmakokinetiska parametrarna för totalt irinotekan och SN-38-analyter som följd av administreringen av ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² som monoterapi eller som del i en kombinerad kemoterapi samt 50 mg/m² inom NALIRIFOX-regimen (ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU/LV) presenteras i tabell 7.

Tabell 7: Sammanfattning av geometriskt medelvärde (geometrisk CV) för totalt irinotekan och totalt SN-38

Startdos (mg/m ²)	Deskriptiv statistik	Totalt irinotekan			Totalt SN-38	
		C _{max} [µg/ml]	AUC _{SS} [dygn µg/ml]	t _{1/2} [dygn]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{SS} [dygn ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Geometriskt medelvärde	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
	Geometriskt medelvärde	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Geometrisk CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: Area under kurvan för plasmakoncentration vid *steady state* per tvåveckorsperiod

t_{1/2}: Terminal elimineringshalveringstid

C_{max} = maximal plasmakoncentration

CV = variationskoefficient

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU/leukovorin (NAPOLI-3)

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

Distribution

Direktmätning av liposomalt irinotekan visar att 95 % av irinotekanet förblir liposominkapslat under cirkulationen. Icke-liposomalt irinotekan uppvisar en stor distributionsvolym (138 l/m²).

Distributionsvolymen för ONIVYDE pegylated liposomal är 4 l (erhållen genom populationsfarmakokinetisk analys) vilket tyder på att ONIVYDE pegylated liposomal i hög grad är begränsat till vaskulär vätska.

Plasmaproteinets bindning vid ONIVYDE pegylated liposomal är försumbar (< 0,44 % av totalt irinotekan i ONIVYDE pegylated liposomal). Plasmaproteinets bindning vid icke-liposomalt irinotekan är måttlig (30 % till 68 %) och SN-38 är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (cirka 95 %).

Metabolism

Irinotekan som frigörs från liposominkapslingen följer en liknande metabolisk nedbrytningsväg som rapporteras för icke-liposomalt irinotekan.

Irinotekans metaboliska ombildning till den aktiva metaboliten SN-38 åstadkoms med hjälp av karboxylesteraszymer. *In vitro*-studier tyder på att irinotekan, SN-38 och ytterligare en metabolit, aminopentan-karboxylsyra (APC), inte inhiberar cytokrom P-450-isozymer. SN-38 konjugeras därefter främst till enzymet UDP-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) för att bilda en glukuronid-metabolit. UGT1A1-aktiviteten reduceras hos personer med genetiska polymorfismer som leder till reducerad enzymaktivitet, t.ex. UGT1A1*28-polymorfismen. I den populationsfarmakokinetiska analysen fanns ingen signifikant koppling mellan UGT1A1*28-polymorfism (7/7 homozygota [8 %] jämfört med 7/7 homozygota) och clearance av SN-38.

Eliminering

Dispositionen av ONIVYDE pegylated liposomal och icke-liposomalt irinotekan i människor är inte helt klargjord.

Urinutsöndringen av icke-liposomalt irinotekan är 11 % till 20 %. SN-38 < 1 % och SN-38-glukuronid är 3 %. Den kumulativa utsöndringen av irinotekan och dess metaboliter (SN-38 och SN-38 glukuronid) genom galla och urin under en 48-timmarsperiod efter administrering av icke-liposomalt irinotekan till två patienter, låg mellan cirka 25 % (100 mg/m²) och 50 % (300 mg/m²).

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Kreatininclearance befanns inte vara ett signifikant kovariat för clearance av SN-38. Det fanns otillräckligt med data från patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion ($CL_{cr} < 30$ ml/min) för att kunna bedöma effekten på farmakokinetiken (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. I en populationsfarmakokinetisk analys förknippades förhöjda bilirubinnivåer med lägre clearance av SN-38. En bilirubinnivå på 1,14 mg/dl (95:e percentilen av hela populationen) medför en 32-procentig ökning av AUC för SN-38 jämfört med mediannivån av bilirubin på 0,44 mg/dl (av de 1 055 patienter som utvärderats i modellen hade 54 bilirubinnivåer $\geq 1,14$ mg/dl). Inga data finns tillgängliga för patienter med bilirubin $> 2,8$ mg/dl. Förhöjda ALAT/ASAT-koncentrationer hade ingen effekt på totala koncentrationer av SN-38. Inga data finns tillgängliga för patienter med totalt bilirubin som är mer än 2 gånger ULN.

Övriga särskilda populationer

Ålder och kön

Den populationsfarmakokinetiska analysen av patienter i åldrarna 20 till 87 år, av vilka 11 % i tidigare studier och 6,9 % i NAPOLI-3 var ≥ 75 , visade att ålder inte hade någon kliniskt meningsfull effekt på exponeringen för irinotekan och SN-38.

Kön befanns vara ett signifikant kovariat i den populationsfarmakokinetiska analysen med en ökning av AUC för irinotekan med 28 % och en kliniskt betydande ökning av AUC för SN-38 med 32 % hos kvinnor, utan justering för övriga kovariat.

Etnicitet

Populationsfarmakokinetisk analys visade att AUC för irinotekan är 32 % lägre hos deltagare med asiatisk etnicitet, vilket har klinisk betydelse, jämfört med deltagare med annan etnicitet.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

NAPOLI-3

I en analys av exponeringssäkerhet, med fokus på data från 360 deltagare i studien NAPOLI-3 som fått behandling med 50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med 5-FU, LV och oxaliplatin, föreföll sannolikheten för lös avföring av grad 3 eller högre eller neutropeni av grad 3 eller högre öka med ökad exponering både för irinotekan och för SN-38. Förhållandet mellan effekt och exponering befanns inte vara statistiskt signifikant.

NAPOLI-1

I en poolad analys av 353 patienter associerades högre SN-38 C_{max} i plasma med ökad sannolikhet för att få neutropeni, och högre totalt irinotekan C_{max} i plasma associerades med ökad sannolikhet för att få diarré.

I studien NAPOLI-1 associerade högre plasmaexponeringar för totalt irinotekan och SN-38 hos patienter i ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV-behandlingsgruppen med längre OS och PFS liksom med högre ORR (objektiv responsfrekvens).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med engångsdos och upprepade doser till möss, råttor och hundar var målorganen för toxicitet mag-tarmområdet och det hematologiska systemet. Svårighetsgraden av dessa effekter var dosrelaterad och reversibel. NOAEL-nivån (no-observed-adverse-effect level, nivå utan observerade

biverkningar) på råttor och hundar efter 90 minuters intravenös infusion av ONIVYDE pegylated liposomal en gång var 3:e vecka under 18 veckor var 155 mg/m².

I säkerhetsfarmakologistudier på hundar hade ONIVYDE pegylated liposomal ingen effekt på kardiovaskulära, hemodynamiska, elektrokardiografiska eller respiratoriska parametrar vid doser upp till 18 mg/kg eller 360 mg/m². Inga fynd av toxicitet relaterad till centrala nervsystemet observerades i toxicitetsstudierna av råttor med upprepade doser.

Genotoxisk och karcinogen potential

Inga genotoxiska studier har utförts med ONIVYDE pegylated liposomal. Icke-liposomalt irinotekan och SN38 var genotoxiska *in vitro* i kromosomavvikelsestestet på CHO-celler (äggstock från kinesisk hamster) liksom *in vivo* i mikrokärntest på möss. I andra studier, Ames-testet, med irinotekan påvisades dock avsaknad av mutagenisk potential.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med ONIVYDE pegylated liposomal. För icke-liposomalt irinotekan rapporterades inga behandlingsrelaterade tumörer 91 veckor efter behandlingens slut på råttor som behandlades en gång i veckan under 13 veckor med maxdos på 150 mg/m². Under dessa omständigheter fanns det en signifikant linjär trend mellan dosen och incidensen för kombinationen bindvävspolyper i endometriet och bindvävsarkomer i endometriet i livmoderhornen. På grund av verkningsmekanismen anses irinotekan vara ett potentiellt karcinogen.

Reproduktionstoxicitet

Inga studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet har utförts med ONIVYDE pegylated liposomal.

Icke-liposomalt irinotekan var teratogent för råttor och kanin vid doser lägre än den terapeutiska dosen för människa. Hos råttor visade avkomor till behandlade djur med yttre abnormiteter en minskad fertilitet. Detta uppvisades inte hos morfologiskt normala avkomor. Hos dräktiga råttor förekom en minskning av placentavikt och hos avkomman en minskning av fosterlivsduglighet och ökning av beteendestörningar.

Icke-liposomalt irinotekan orsakade atrofi på manliga könsorgan både hos råttor och hundar efter flera dagliga doser på 20 mg/kg respektive 0,4 mg/kg. Dessa effekter var reversibla när behandlingen upphörde.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Liposomformande lipider

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

Kolesterol

N-(karbonyl-metoxipolyetylglykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE)

Andra hjälpämnen

Sackarosoktasulfat

2-[4-(2-Hydroxietyl)piperazin-1-yl]etansulfonsyra (HEPES-buffert)

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

ONIVYDE pegylated liposomal får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år.

Efter spädning

Kemisk och fysisk stabilitet för den beredda infusionsvätskedispersionen har visats vid 15–25 °C under upp till 6 timmar eller i kylskåp (2 °C–8 °C) under högst 24 timmar.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omgående. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och -förhållanden under användningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Typ I-glasflaskor med en grå klorobutylpropp och en aluminiumförsegling med ett avsnäppbart lock, som innehåller 10 ml koncentrat.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

ONIVYDE pegylated liposomal är ett cytotoxiskt läkemedel och bör hanteras med försiktighet. Vid hantering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal rekommenderas att handskar, skyddsglasögon och skyddskläder används. Skölj omedelbart och noggrant med tvål och vatten om dispersionen kommer i kontakt med huden. Skölj noggrant med vatten om dispersionen kommer i kontakt med slemhinnorna. Gravid personal bör inte hantera ONIVYDE pegylated liposomal med tanke på läkemedlets cytotoxiska natur.

Beredning av dispersionen och administrering

ONIVYDE pegylated liposomal tillhandahålls som en steril liposomal dispersion med en koncentration på 4,3 mg/ml och måste spädas före administrering med hjälp av en nål med en storlek på högst 21 gauge. Späd med 5 % glukoslösning för injektionsvätska eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska och bered en dispersion med tillämplig dos av ONIVYDE pegylated liposomal utspädd till en slutlig volym på 500 ml. Blanda den beredda dispersionen genom att försiktigt vända flaskan upp och ned. Den beredda dispersionen är klar till lätt vitaktig till lätt opalescent och är fri från synliga partiklar.

Vid första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas ska ONIVYDE pegylated liposomal administreras före oxaliplatin, följt av LV, följt av 5-FU. Vid behandling av vuxna patienter, med metastaserande adenokarcinom i pankreas som progredierat efter gemcitabinbaserad behandling, ska ONIVYDE pegylated liposomal administreras innan LV, följt av 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal får inte administreras som en bolusinjektion eller en outspädd dispersion.

Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen. ONIVYDE pegylated liposomal är endast för engångsbruk.

Var noga med att undvika extravasering och övervaka så att inte infusionsstället visar tecken på inflammation. Om extravasering skulle uppstå rekommenderas att spola stället med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska och/eller sterilt vatten och lägga på is.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1130/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 oktober 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 16 juli 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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 läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion
irinotekan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 43 mg irinotekan som vattenfri bas (som irinotekansukrosofat-salt i en pegylerad liposomal blandning).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

DSPC

Kolesterol

MPEG-2000-DSPE

Sackarosoktasulfat

HEPES-buffert

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

43 mg/10 ml

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) är inte detsamma som icke-liposomala blandningar. De kan inte ersätta varandra.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Cytotoxiskt: hantera försiktigt och kassera enligt särskilda anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1130/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion
irinotekan
I.v. användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

43 mg/10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, dispersion irinotekan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ONIVYDE pegylated liposomal är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder ONIVYDE pegylated liposomal
3. Hur du använder ONIVYDE pegylated liposomal
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ONIVYDE pegylated liposomal ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ONIVYDE pegylated liposomal är och vad det används för

Vad ONIVYDE pegylated liposomal är och hur det fungerar

ONIVYDE pegylated liposomal är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen irinotekan. Denna aktiva substans befinner sig i små fettpartiklar som kallas för liposomer.

Irinotekan tillhör en grupp cancerläkemedel som kallas för topoisomerashämmare. Det blockerar ett enzym som kallas för topoisomeras I, vilket är involverat i delning av DNA-molekyler. Detta hindrar cancerceller från att föröka sig och växa, och de dör så småningom.

Liposomerna förväntas ackumuleras i tumörer och långsamt frigöra läkemedlet, så att det kan verka under längre tid.

Vad ONIVYDE pegylated liposomal används för

ONIVYDE pegylated liposomal används för att behandla vuxna patienter med metastaserande cancer i bukspottkörteln (cancer i bukspottkörteln som redan har spritt sig i kroppen) vars cancer inte tidigare har behandlats eller som tidigare genomgått cancerbehandling med ett läkemedel som heter gemcitabin.

För patienter som inte fått någon tidigare cancerbehandling används ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med andra cancerläkemedel, nämligen oxaliplatin, 5-fluorouracil och leukovorin.

För patienter som tidigare fått behandling med gemcitabin används ONIVYDE pegylated liposomal i kombination med andra cancerläkemedel som kallas 5-fluorouracil och leukovorin.

Om du har ytterligare frågor om hur ONIVYDE pegylated liposomal fungerar eller varför du fått det ordinerat, kontakta läkare.

2. Vad du behöver veta innan du använder ONIVYDE pegylated liposomal

Följ noga alla instruktioner från läkare. De kan skilja sig från den allmänna informationen i denna bipacksedel.

Använd inte ONIVYDE pegylated liposomal

- om du är svårt allergisk mot irinotekan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du ammar.

Varningar och försiktighet:

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder ONIVYDE pegylated liposomal

- om du någonsin haft leverproblem eller gulsot
- om du någonsin haft lungsjukdom eller tidigare har fått läkemedel (kolonistimulerande faktorer) för att öka blodvärdet eller strålningsbehandling
- om du tar andra läkemedel (se avsnittet Andra läkemedel och ONIVYDE pegylated liposomal)
- om du planerar att vaccineras då flera vaccinationer är olämpliga under kemoterapi
- om du ordinerats natriumfattig kost (saltfattig) eftersom detta läkemedel innehåller natrium.

Tala med läkare eller sjuksköterska direkt under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal

- om du plötsligt får andnöd, rodnad, huvudvärk, hudutslag eller nässelutslag (hastigt uppkommet kliande hudutslag med svullna röda upphöjningar på huden), klåda och svullnad runt ögonen, tryck över bröst eller i hals under eller kort efter infusionen
- om du upplever feber, frossa eller andra tecken på infektion
- om du får diarré med frekventa vattniga avföringar och inte kan kontrollera detta efter 12 till 24 timmars behandling (se nedan)
- om du blir andfådd eller får hosta.
- om du får tecken eller symtom på blodpropp, såsom plötslig smärta eller svullnad i ett ben eller en arm, plötslig hosta, bröstsmärta eller andningssvårighet.

Vad gör du i händelse av diarré

Så snart den första vattniga avföringen kommer börjar du dricka stora mängder vätska mot uttorkning (t.ex. vatten, sodavatten, läsk, soppa) för att inte förlora för mycket vätska och salt från kroppen. Kontakta omedelbart läkare så att du får lämplig behandling. Läkaren kanske ger dig ett läkemedel som innehåller loperamid för att börja behandlingen hemma men du får inte använda den längre än 48 timmar i sträck. Om avföringen fortfarande är lös kontaktar du läkare.

Blodtester och medicinska undersökningar

Innan du startar behandling med ONIVYDE pegylated liposomal kommer läkaren att ta blodprov (eller göra andra medicinska undersökningar) för att bedöma bästa startdos för dig.

Du kommer att behöva genomgå (blod- eller andra) tester under behandlingen så att läkaren kan övervaka dina blodkroppar och bedöma hur din kropp svarar på behandlingen. Läkaren kan behöva justera dosen eller behandlingen.

Barn och ungdomar

ONIVYDE pegylated liposomal rekommenderas inte att användas till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och ONIVYDE pegylated liposomal

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tidigare har fått irinotekan i någon form.

ONIVYDE pegylated liposomal får inte användas istället för andra läkemedel som innehåller irinotekan eftersom ämnet beter sig annorlunda när finns inuti liposomer än när det ges i fri form.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du redan får eller nyligen har fått kemoterapi och/eller strålbehandling eller behandling med svampläkemedlet flucytosin.

Det är dessutom särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du också tar följande läkemedel, eftersom de minskar koncentrationen av irinotekan i din kropp:

- fenytoin, fenobarbital eller karbamazepin (läkemedel som används för att behandla kramper och epilepsi)
- rifampicin och rifabutin (läkemedel som används för att behandla tuberkulos)
- johannesört (ett örtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro).

Det är dessutom särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du också tar följande läkemedel, eftersom de ökar koncentrationen av irinotekan i din kropp:

- ketokonazol, itrakonazol eller vorikonazol (läkemedel som används för att behandla svampinfektioner)
- klaritromycin (en antibiotika som används för att behandla bakterieinfektioner)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, atazanavir (läkemedel mot HIV-infektion)
- regorafenib (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av cancer)
- telaprevir (ett läkemedel som används för att behandla en leversjukdom som kallas för hepatit C)
- nefazodon (ett läkemedel som används för att behandla depression och nedstämdhet)
- gemfibrozil (läkemedel som används för att behandla höga blodfetter).

ONIVYDE pegylated liposomal med mat och dryck

Undvik att äta grapefrukt och dricka grapefruktjuice när du får ONIVYDE pegylated liposomal eftersom det kan öka koncentrationen av irinotekan i din kropp.

Graviditet, amning och fertilitet

Du ska inte ta ONIVYDE pegylated liposomal om du är gravid eftersom det kan skada barnet. Berätta för läkaren om du är gravid, eller om du tror att du kan vara gravid. Fråga läkaren om råd om du planerar att få barn. Om du får ONIVYDE pegylated liposomal bör du inte amma förrän en månad efter sista dosen.

Innan du tar detta läkemedel, tala med din läkare om den eventuella risken med detta läkemedel och om vilka alternativ som finns för att bevara din förmåga att skaffa barn.

Under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen och sju månader efter bör du välja en effektiv preventivmetod som passar dig för att förebygga graviditet under den här tidsperioden. Män bör använda kondom under ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen och fyra månader efter.

Tala om för läkaren om du ammar. Du får inte ta ONIVYDE pegylated liposomal om du ammar eftersom det kan skada barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

ONIVYDE pegylated liposomal kan påverka din förmåga att köra och använda maskiner (eftersom du kan bli sömning, yr och utmattad när du använder ONIVYDE pegylated liposomal). Du bör undvika att köra, använda maskiner eller utföra andra uppgifter som kräver full uppmärksamhet om du känner dig sömning, yr eller utmattad.

ONIVYDE pegylated liposomal innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 33,1 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 1,65 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du använder ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal får endast ges av sjukvårdspersonal som är utbildade för att ge läkemedel mot cancer.

Följ noga alla instruktioner som du får av läkare eller sjuksköterska.

Läkaren avgör vilken dos du ska få.

ONIVYDE pegylated liposomal ges som ett dropp (infusionsvätska) i venen, vilket tar minst 90 minuter och bör ges som en engångsdos.

Om du inte redan har fått någon behandling för din cancer kommer du, efter ONIVYDE pegylated liposomal, att få tre andra läkemedel, nämligen oxaliplatin, leukovorin och 5-fluorouracil.

Om du redan har fått behandling med ett läkemedel som heter gemcitabin kommer du, efter ONIVYDE pegylated liposomal, att få två andra läkemedel, leukovorin och 5-fluorouracil.

Behandlingen upprepas varannan vecka.

I vissa fall kan det krävas lägre doser eller längre intervall mellan doserna.

Du kanske får premedicinering mot illamående och kräkningar. Om du i föregående behandlingar med ONIVYDE pegylated liposomal upplevt svettningar, bukrampor och salivavsöndring tillsammans med tidig frekvent och vattning avföring, så kanske du får ytterligare läkemedel före ONIVYDE pegylated liposomal för att förebygga eller reducera detta i kommande behandlingscykler.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Det är viktigt att du är medveten om vilka dessa biverkningar kan vara.

Läkaren kan också skriva ut andra läkemedel som hjälp för dig att kontrollera biverkningarna.

Tala direkt om för läkare eller sjuksköterska om du upplever några av följande biverkningar:

- om du upplever svullnad under huden (angioödem) och/eller symtom på eventuella anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, såsom plötsligt andnöd, rodnad, illamående, huvudvärk, hudutslag eller nässelutslag (hastigt uppkommet kliande hudutslag med svullna röda upphöjningar på huden), klåda och svullnad runt ögonen, tryck över bröst eller i hals under eller kort efter infusionen. Svåra allergiska reaktioner kan vara livshotande. Infusionen kanske måste stoppas och du kanske måste behandlas eller läggas in för biverkningarna.
- om du får feber, frossa och tecken på infektion (eftersom det kan kräva omedelbar behandling)
- om du har allvarlig ihållande diarré (vattning och frekvent avföring) – se avsnitt 2.

Följande andra biverkningar kan förekomma:

Mycket vanliga (kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer)

Förändrade laboratorieresultat

- låga nivåer av vita blodkroppar (neutropeni och leukopeni), låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- låg nivå av blodplättar (trombocytopeni)
- låga saltnivåer i kroppen (t.ex. kalium, magnesium).

Mage och tarm

- diarré (lös eller vattnig och frekvent avföring)
- illamående och kräkningar
- smärta i magen eller i tarmområdet
- munsår
- ömhet och svullnad i mag-tarmkanalen (slemhinneinflammation).

Allmänt

- vikt förlust
- nedsatt aptit
- förlorad kroppsvätska (uttorkning)
- trötthet och allmän svaghet
- onormal vätskeansamling i kroppen som ger svullnad i de påverkade vävnaderna (ödem)
- feber.

Hud

- onormalt håravfall.

Nervsystemet

- yrsel
- nervskada i armar och ben vilken medför smärta eller domningar, brännande känsla och stickningar (perifer neuropati)
- parestesier, det vill säga domningar, pirrande eller stickande känsla
- dålig smak i munnen.

Vanliga (kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer)

Förändrade laboratorieresultat

- låga nivåer av en subtyp av vita blodkroppar som kallas för lymfocyter med en viktig funktion för immunsystemet (lymfopeni)
- lågt blodsocker (hypoglykemi)
- onormalt låga albuminnivåer i blodet (huvudprotein i kroppen)
- ökning av leverenzymerna (alaninaminotransferas, aspartataminotransferas eller gammaglutamyltransferas) vid analys av blodprover på laboratorium
- höga blodnivåer av alkaliskt fosfat, ett protein som hjälper vissa kemiska processer i kroppen och återfinns i många delar av kroppen. höga blodnivåer av alkaliskt fosfat kan vara ett tecken på sjukdom i lever eller skelett
- ökade bilirubinnivåer (ett orange-gult pigment, avfallsprodukt vid den normala nedbrytningen av röda blodkroppar) i andra laboratorievärden relaterat till leverfunktion
- ökning av övriga laboratorievärden (förhöjd internationellt normaliserad kvot) relaterad till funktion av blodproppssystemet
- ökad kreatininhalt i blodet, vilket visar att njurarna inte fungerar som de ska.

Mage och tarm

- inflammation i magen och tarmarna (gastroenterit)
- tjocktarmsinflammation, tarminflammation som ger diarré (enterokolit), gasbesvär, utspänd buk
- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- sjukdom där magsyra tränger upp i matstrupen (gastroesofageal refluxsjukdom)
- svårigheter att svälja (dysfagi)
- hemorrojder
- muntorrhet.

Allmänt

- frossa
- sömnlöshet
- onormal reaktion på infusionen som ger symtom som andfåddhet, rodnad, huvudvärk, tryck i bröst eller hals
- hög puls
- dimsyn
- huvudvärk.

Hud

- torr hud

- hudutslag
- hand-fotsyndrom – rodnad, svullnad och/eller smärta i handflator och/eller fotsulor
- mörkare hudområden (hyperpigmentering).

Nervsystemet

- ett syndrom som kallas för kolinergt syndrom med svettningar, salivavsöndring och bukkramper
- toxicitet som leder till neurologisk sjukdom
- obehag eller onormal känsla vid beröring
- skakningar.

Infektioner

- infektioner, t.ex. svampinfektioner i munnen (oral kandidos), feber med lågt antal neutrofiler i vita blodkroppar (febril neutropeni), infektioner relaterade till administration av produkten i en ven
- potentiellt livshotande komplikation med helkroppsreaktion på en inflammation infektion (septisk chock)
- lunginflammation (pneumoni)
- urinvägsinfektion.

Blodkärn

- lågt blodtryck (hypotension)
- tromboembolisk händelse, bildning av blodpropp i ett djupt liggande blodkärn (ven eller artär) eller blockering av lungornas huvudartär eller någon av dess förgreningar (pulmonell emboli) eller blockering på grund av en blodpropp någon annanstans i blodomloppet (emboli).

Lungor och luftvägar

- röstförsämring, hes eller ovanligt väsande röst
- andfåddhet
- inflammation i näsa och svalg
- hicka
- näsblod.

Njurar

- plötsliga problem med njurfunktionen, vilket kan leda till försämrade eller förlorade njurfunktion.

Muskler

- muskelsvaghet, muskelsmärta, onormala muskelsammandragningar.

Mindre vanliga (kan uppträda hos upp till 1 av 100 personer)

Förändrade laboratorieresultat

- låga nivåer av alla slags blodkroppar (pancytopeni)
- hemolytisk anemi – alltför omfattande nedbrytning av röda blodkroppar
- förhöjt monocytantal – ökad halt i blodet av monocyter (ett slags vita blodkroppar)
- ökad halt i blodet av troponin I, ett protein som visar om det finns skador på hjärtat
- minskat totalt protein – minskade proteinnivåer i blodet till följd av förändrad njur- eller leverfunktion eller malabsorption
- minskad njurclearance av kreatinin – minskad nivå av kreatininclearance vilket visar att njurarna inte fungerar som de ska
- för mycket proteiner i urinen
- onormala salthalter i blodet
- låg klorhalt i blodet (hypokloremi)
- höga halter av urinsyra i blodet vilket medför symptom, i synnerhet smärtsamma inflammationer i lederna (gikt)
- höga blodsockernivåer (hyperglykemi)
- järnbrist i blodet.

Mage och tarm

- inflammation i esofagus (matstrupen)
- inflammation på insidan av rektum (slutet av tjocktarmen)
- blockering i den del av tarmen som leder ut ur magsäcken (duodenalhinder)
- onormala muskelsammandragningar i esofagus (matstrupen som kopplar samman munnen och magsäcken)
- förlamning av tarmens muskulatur (paralytisk ileus)

- förlorad kontroll över avföringen (analinkontinens), anal ruptur, svårigheter att bajsas (smärta, krystningar eller obstruerad defekation)
- färskt blod i avföringen (hematochezi)
- blödning ur ändtarmen
- smärtsamt sår inne i munnen (aftöst sår), onormal och obehaglig känsla i munnen, domningskänslor, pirrande eller stickande känsla i munnen, inflammation i mungiporna (orala kommissurer), förlust eller erosion av vävnad i munnen (sårbildning i munnen)
- sjukdom i tungan
- tandkaries, tandköttssjukdom, ökad känslighet i tänderna, allvarlig tandköttsinflammation
- sjukdom i magsäck, inflammation i magslemhinnan (gastrit)
- rapning
- divertikulit (en tarmsjukdom).

Allmänt

- allergisk reaktion mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen
- ögonirritation, nedsatt synskärpa, bindhinneinflammation – rodnad och obehag i ögat
- vertigo – en känsla av att allt runt dig snurrar
- allmän sjukdomskänsla
- allmänt försämrad fysisk hälsa
- rodnat, smärtande och ofta svullet område på kroppen (inflammation)
- samtidig svikt i ett eller flera organ
- avvikelse i uppfattningen av temperatur, uppmätt kroppstemperatur under 35 °C (hypotermi)
- svullnad i läppar och ansikte
- influensaliknande symtom, exempelvis hög temperatur, halsont, snuva, hosta och frossa
- otillräckligt näringsintag
- vätskeansamling kring tumören
- kraftiga svettningar
- kyla i armar och ben.

Hud

- nässelutslag (svullna röda upphöjningar)
- toxicitet som medför nagelsjukdomar, nagelfärgsrubbning
- hudlesioner, hudrodnad (erytem), torr hud, känslig hud
- hudutslag med varblåsor
- hudinflammation med blåsor (bullös dermatit)
- exfoliativ generaliserad dermatit – fjällande och flagande hud
- petekier – små blodfläckar under huden samt telangiectasi – synliga, små tunna blodkärl
- inflammatorisk sjukdom som orsakar röda, fjällande fläckar på huden (psoriasis)
- torrhet i vulva och vagina.

Nervsystemet

- krampanfall
- blödning inuti hjärnan (hjärnblödning), plötsligt avbrott i hjärnans blodflöde till följd av blockerat blodflöde till någon del av hjärnan (ischemisk stroke), tillfälligt avbrott i hjärnans blodflöde (transitorisk ischemisk attack)
- förlust av luktsinnet (anosmi), förlust av smaksinnet i tungan (ageusi)
- känsla av ostadighet eller yrsel (balanssjukdom)
- överdriven sömnhet
- nedsatt känslighet för beröring, smärta och temperatur
- begränsad kognitiv funktion eller förmåga (intellektuell funktionsnedsättning) och onormal avsaknad av energi och psykisk skärpa (letargi)
- försämrad minnesförmåga
- svimningskänsla (presynkope) och svimning (synkope)
- förvirringskänsla
- neuros (psykisk störning med höga ångestnivåer) och depression.

Infektioner

- systemisk inflammation, orsakad av infektion i gallblåsan och gallgångarna (gallvägssepsis)
- feber orsakad av infektion
- infektion orsakad av bakterien *Clostridium difficile*
- slemhinneinfektion (infektion i ytskiktet av kroppens håligheter)

- furunkel (böld), bakteriell infektion i hårsäckarna
- infektion i struphuvudet (strupkatarr)
- sinuit – bihåleinflammation
- tandinfektion
- svampinfektion i munnen
- Herpes simplex – virusinfektion i munnen (som munsår) eller i könsorganen
- svampinfektion i vulva och vagina
- analabscess – svullnad kring ändtarmsöppningen med varbildning.

Lungor och luftvägar

- minskad tillgänglighet av syre till kroppsvävnader eller ökad tillförsel av syre till kroppens vävnader och organ
- hosta
- inflammation i näsan
- kollaps av hel eller delar av lunga (atelektas)
- lunginflammation (pneumonit, interstitiell lungsjukdom).

Smärta

- smärta, bröstsmärta som inte kommer från hjärtat, smärta kring armbålan, ledsmärta, ryggsmärta, skelettsmärta, smärta i armar och ben, smärta och inflammation i flera leder (polyartrit), smärta i mun och svalg (orofaryngeal smärta)
- bröstsmärta
- smärta i munnen (oral parestesi)
- smärta i tandköttet
- smärta vid urinering.

Hjärta och blodkärl

- Kärlekskramp – smärta i bröstet, käken och ryggen, utlöst av fysisk ansträngning på grund av problem med hjärtats blodtillförsel
- hjärtinfarkt
- kraftiga hjärtslag som kan vara hastiga eller oregelbundna
- onormal elektrisk aktivitet i hjärtat vilket påverkar hjärtrytmen (förlängt QT på elektrokardiogram)
- högt blodtryck (hypertension)
- inflammation i blodkärl (flebit)
- blodansamling under huden (hematom).

Lever

- inflammation i gallgången, vanligen orsakat av bakterier (gallvägsinflammation)
- inflammation i levern som reaktion på vissa substanser
- minskat gallflöde från levern på grund av stockning (gallstas)
- hepatisk cytolys, en inflammation i levern med förhöjda halter av transaminaser i blodet, det vill säga kemikalier i blodet vilka kommer från levern och talar om hur väl levern fungerar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ONIVYDE pegylated liposomal ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

När koncentratet har blivit utspädd till infusionsvätska med 5 % glukoslösning för injektionsvätska eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska, ska dispersionen användas så snart som möjligt, men kan förvaras i rumstemperatur (15 °C till 25 °C) under upp till 6 timmar. Den beredda dispersionen för infusion kan förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) under högst 24 timmar före användningen. Den måste skyddas från ljus och den får inte frysas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är irinotekan. En injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller 43 mg irinotekan som vattenfri bas (som sukrosofatsalt i en pegylerad liposomal blandning).
- Övriga innehållsämnen är 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC), kolesterol, N-(karbonyl-metoxipolyetylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE), sukrosoktasulfat, 2-[4-(2-hydroxietyl)piperazin-1-yl]etansulfonsyra (HEPES-buffert), natriumklorid och vatten för injektionsvätska. ONIVYDE pegylerad liposomal innehåller natrium – om du ordinerats natriumfattig (saltfattig) kost, se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ONIVYDE pegylerad liposomal tillhandahålls som en vit till lätt guldfärgad opak isoton liposomal dispersion i en glasinjektionsflaska.

Varje förpackning innehåller en injektionsflaska med 10 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Hur du bereder och administrerar ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal tillhandahålls som en steril liposomal dispersion med en koncentration på 4,3 mg/ml och måste spädas före administrering med hjälp av en nål med en storlek på högst 21 gauge. Späd med 5 % glukoslösning för injektionsvätska eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska och bered en dispersion med tillämplig dos av ONIVYDE pegylated liposomal utspädd till en slutlig volym på 500 ml. Blanda den beredda dispersionen genom att försiktigt vända flaskan upp och ned.
- Vid första linjens behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas ska ONIVYDE pegylated liposomal administreras före oxaliplatin, följt av leukovorin, följt av 5-fluorouracil.
- Vid behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas som progredierat efter gemcitabinbaserad behandling, ska ONIVYDE pegylated liposomal administreras innan leukovorin, följt av 5-fluorouracil. ONIVYDE pegylated liposomal får inte administreras som en bolusinjektion eller en outspädd dispersion.
- Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen. ONIVYDE pegylated liposomal är endast för engångsbruk.
- Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas så snart som möjligt efter spädning. Den spädda infusionsdispersionen kan förvaras vid en rumstemperatur på (15 °C till 25 °C) under upp till 6 timmar eller i kylskåp (2 °C–8 °C) under högst 24 timmar före användning. Den måste skyddas från ljus och den får inte frysas.
- Var noga med att undvika extravasering och övervaka så att inte infusionsstället visar tecken på inflammation. Om extravasering skulle uppstå rekommenderas att spola stället med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska och/eller sterilt vatten och lägga på is.

Hur du hanterar och kasserar ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal är ett cytotoxiskt läkemedel och bör hanteras med försiktighet. Vid hantering eller administrering av ONIVYDE pegylated liposomal rekommenderas att handskar, skyddsglasögon och skyddskläder används. Skölj omedelbart och noggrant med tvål och vatten om dispersionen kommer i kontakt med huden. Skölj noggrant med vatten om dispersionen kommer i kontakt med slemhinnorna. Gravid personal bör inte hantera ONIVYDE pegylated liposomal med tanke på läkemedlets cytotoxiska natur.
- Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.