Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

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 irinotekan-sukrosofatsalt i en pegylerad liposomal blandning).

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

Hjälpämne med känd effekt

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

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, dispersion.
Vit till lätt gulfärgad 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

Behandling av metastaserande adenokarcinom i pankreas, i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) och leukovorin (LV), hos vuxna patienter som progredierat under eller efter en gemcitabinbaserad behandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) får endast ordineras och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av cancerbehandling.

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

Dosering

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

En minskad startdos av ONIVYDE pegylated liposomal om 50 mg/m^2 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/m^2 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-HT$_3$-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. För biverkningar av grad 1 och 2 finns det ingen rekommenderad dosjustering. Dosjusteringar, enligt summering i tabell 1 och 2, rekommenderas för att hantera biverkningar av grad 3 eller 4 relaterat till ONIVYDE pegylated liposomal.
För patienter som startar behandling med 50 mg/m^2 ONIVYDE pegylated liposomal och inte ökar dosen till 70 mg/m^2 rekommenderas den första dosreduktionen till 43 mg/m^2 och den andra dosreduktionen till 35 mg/m^2. Patienter som kräver ytterligare dosreduktion bör 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/m^2) kan få ONIVYDE pegylated liposomal-dosen ökad till en total dos om 70 mg/m^2 i efterföljande cykler baserat på den individuella patientens tolerans.

Tabell 1: 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 v 4.0 1	ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU-justering (hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28)	
Hematologiska biverkningar		
Neutropeni	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän det absoluta neutrofilantalet är ≥ 1 500 celler/mm^3	
Grad 3 eller 4 (< 1 000 celler/ mm^3) **eller neutropen feber**	***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
Trombocytopeni **Leukopeni**	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän antal trombocyter ≥ 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]		
Diarré		

Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE v 4.0 1	**ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU-justering (hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28)**	
	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän diarrén går ner till ≤ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).	
Grad 2	En ny behandlingscykel bör inte startas 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-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
Illamående/kräkningar	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän illamående/kräkningar går ner till ≤ grad 1 eller baslinjen	
Grad 3 eller 4 (trots antiemetisk behandling)	*Första händelsen*	Optimera antiemetisk behandling Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 50 mg/m^2
	Andra händelsen	Optimera antiemetisk behandling Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 43 mg/m^2

Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE v 4.0 1	**ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU-justering (hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28)**	
	Tredje händelsen	Avbryt behandlingen
Hepatiska, renala, respiratoriska eller övriga[2] biverkningar *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

[1] NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

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

Tabell 2: 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 4.0[1]	**ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU-justering (hos patienter som är homozygota för UGT1A1*28 utan föregående ökning**[3] **till 70 mg/m**^{2}**)**	
Biverkningar[2] *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 1
	Andra händelsen	Reducera ONIVYDE pegylated liposomal-dosen till 35 mg/m^2 5-FU-dosjustering enligt tabell 1
	Tredje händelsen	Avbryt behandlingen

[1] NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

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

[3] Vid en dosökning av ONIVYDE pegylated liposomal till 70 mg/m^2, om den tolereras i påföljande behandlingscykler, ska de rekommenderade dosjusteringarna följa tabell 1

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 avsnitten 4.4 och 5.2). ONIVYDE pegylated liposomal rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min).

Äldre
Fyrtioen procent (41 %) av de patienter som behandlades med ONIVYDE pegylated liposomal i det kliniska programmet 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 utbytbart 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. Mediantiden till nadir för neutropeni ≥ grad 3 är 23 (intervall 8–104) dagar efter första behandlingsdosen med ONIVYDE pegylated liposomal. Febril neutropeni (kroppstemperatur > 38 °C och neutrofilantal ≤ 1 000 celler/mm³) bör behandlas akut på sjukhus med bredspektrumantibiotika. ONIVYDE pegylated liposomal bör inte ges om neutropen feber uppstår eller om det absoluta neutrofilantalet faller under 1 500 celler/mm^3. 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 iakttagas 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.

Jämfört med kaukasiska patienter kan asiatiska patienter löpa större risk för allvarlig och febril neutropeni efter behandling med ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Immunosuppressiva effekter och vaccin

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar pga. 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 bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzyminduktorer som antiepileptika (fenytoin, fenobarbital eller karbamezepin), rifampin, 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 bör inte administreras med potenta CYP3A4-enzymhämmare (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir,

saquinavir, 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 UGT1A-hämmare (t.ex. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) såvida det inte finns några andra behandlingsalternativ.

Diarré

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 bör terapeutisk och profylaktisk behandling med atropin övervägas, såvida det inte finns kontraindikationer. Patienter bör vara medvetna om risken av försenad diarré som kan ha en försvagande och vid sällsynta fall livshotande effekt eftersom ihållande lös eller vattnig avföring kan leda till uttorkning, elektrolytobalans, kolit, gastrointestinal (GI) blödning, infektion eller sepsis.
Så snart den första vattniga 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. Loperamid bör ges tills att patienten inte har haft diarré under de senaste 12 timmarna.
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. ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen bör skjutas upp tills diarrén går ner till ≤ grad 1 (2–3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen). ONIVYDE pegylated liposomal får inte administreras på patienter med tarmobstruktion eller kronisk inflammatorisk tarminflammation, tills den är åtgärdad.
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.

Akut infusion och relaterade 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, kan förekomma. ONIVYDE pegylated liposomal bör utsättas vid fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner.

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 (se avsnitt 4.8). 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. Inga fall av ILD-liknande händelser har rapporterats från ONIVYDE pegylated liposomal -behandling i kliniska studier. 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 bröströntgen 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.

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.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga slutsatser beträffande användning av ONIVYDE pegylated liposomal på patienter med signifikant nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Underviktiga patienter (BMI (body mass index) < 18,5 kg/m^2)

I den kliniska studien som utvärderade ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV, 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/m^2.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 33,1 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,65 % av WHOs högst 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, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, 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.

Det finns inga kända interaktioner mellan ONIVYDE pegylated liposomal (irinotekan) 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 metabolit er 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

Följande biverkningar, betraktade som möjligen eller troligen relaterade till administrering av ONIVYDE pegylated liposomal, rapporterades hos 264 patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas. 147 av dem fick ONIVYDE pegylated liposomal som monoterapi (100 mg/m^2) och 117 av dem fick ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m^2) i kombination med 5-FU/LV.
De vanligaste biverkningarna (incidens ≥ 20 %) från ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV var: diarré, illamående, kräkningar, minskad aptit, neutropeni, utmattning, asteni, anemi, stomatit och pyrexi. De vanligaste allvarliga biverkningarna (≥ 2 %) från ONIVYDE pegylated liposomal-behandling var diarré, kräkningar, febril neutropeni, illamående, pyrexi, 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 och 12 % för monoterapigruppen.
De mest frekvent rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning var infektion och diarré för ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV och kräkningar och diarré för monoterapi.

Tabell med biverkningar

Biverkningar som kan uppstå under behandling med ONIVYDE pegylated liposomal sammanfattas nedan och presenteras enligt klassificering av organsystem och frekvenskategori (tabell 3). Inom varje klassificering av organsystem och frekvenskategori presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna som används för biverkningar är: Mycket vanlig (≥ 1/10), Vanlig (≥ 1/100 till <1/10), Mindre vanlig (≥ 1/1 000 till <1/100) och Sällsynt (≥ 1/10 000 till <1/1 000)**.

Tabell 3: Biverkningar som rapporterats från ONIVYDE pegylated liposomal-behandling i den kliniska studien NAPOLI-1

MedDRA*-klassificering av organsystem	Biverkningsfrekvens**
Infektioner och infestationer	*Vanliga:* Septisk chock, sepsis, pneumoni, febril neutropeni, gastroenterit, oral kandidos *Mindre vanliga:* Biliär sepsis
Blodet och lymfsystemet	*Mycket vanliga:* Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni *Vanliga:* Lymfopeni
Immunsystemet	*Mindre vanliga: Överkänslighet*
Metabolism och nutrition	*Mycket vanliga:* Hypokalemi, hypomagnesemi, uttorkning, minskad aptit *Vanliga:* Hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi
Psykiska störningar	*Vanliga:* Insomnia

MedDRA*-klassificering av organsystem	Biverkningsfrekvens**
Centrala och perifera nervsystemet	*Mycket vanliga:* Yrsel *Vanliga:* Kolinergt syndrom, dysg eusi
Hjärtat	*Vanliga:* Hypotoni
Blodkärl	*Vanliga*: Lungemboli, emboli, djup ventrombos *Mindre vanliga:* Trombos
Andningsvägar, bröstkorg och m ediastinum	*Vanliga*: Dyspné, dysfoni *Mindre vanliga:* Hypoxi
Magtarmkanalen	*Mycket vanliga:* Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, stomatit *Vanliga:* Kolit, hemorrojder *Mindre vanliga:* Oesofagit, proktit
Lever och gallvägar	*Vanliga:* Hypoalbuminemi
Hud och subkutan vävnad	*Mycket vanliga:* Alopeci *Mindre vanliga:* Makulopapulära utslag, missfärgade naglar
Njurar och urinvägar	*Vanliga:* Akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	*Mycket vanliga:* Pyrexi, perifert ö dem, slemhinneinflammation, utmattning, asteni *Vanliga:* Infusionsrelaterad reaktion, ödem
Undersökningar	*Mycket vanliga*: Viktminskning

MedDRA*-klassificering av organsystem	Biverkningsfrekvens**
	Vanliga: Förhöjt bilirubin, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd internationellt normaliserad kvot

* MedDRA-version 14.1
** Sällsynta förekomster från NAPOLI-1-studien kan inte bedömas pga. den ringa frekvensen

Beskrivning av ett urval av biverkningar

Följande biverkningar observerades i den kliniska studien NAPOLI-1:

Myelosuppression
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
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 %)].

Trombocytopeni

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

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

Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt har identifierats, vanligen hos patienter som utvecklat hypovolemi pga. illamående/kräkningar och/eller diarré. Akut njursvikt rapporterades hos 6 av 117 patienter (5,1 %) i ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV-gruppen, 10 av 147 (6,8 %) i ONIVYDE pegylated liposomal-monoterapigruppen och 6 av 134 patienter (4,5 %) i 5-FU/LV-gruppen.

Diarré och relaterade biverkningar

Diarré är en mycket vanlig biverkning som leder till kolit, ileus, gastroenterit, utmattning, uttorkning, viktnedgång, njurtoxicitet, hyponatremi och hypokalemi. Nedsatt njurfunktion och akut njursvikt har identifierats, vanligen hos patienter som utvecklade hypovolemi pga. allvarliga kräkningar och/eller diarré. I den kliniska studien förekom diarré av grad 3 eller grad 4 hos 15 av 117 patienter (12,8 %) 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 35 patienter (29,9 %) och kolinerga händelser uppstod hos 4 patienter (3,4 %) som fick ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Gör uppehåll med ONIVYDE pegylated liposomal vid diarré grad 2–4 och sätt in behandling mot diarré. Efter att diarrén gått ner till grad 1 ska ONIVYDE pegylated liposomal-behandlingen återupptas med reducerad dos (se avsnitt 4.2).

Infusionsreaktion

Akuta infusionsreaktioner rapporterades hos 8 av 117 patienter (6,8 %) i ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV-gruppen, 3 av 147 patienter (2,0 %) i ONIVYDE pegylated liposomal-monoterapigruppen och 8 av 134 patienter (6,0 %) i 5-FU/LV-gruppen.

Övriga särskilda populationer

Äldre

Generellt sett rapporterades inga stora kliniska skillnader i säkerhet eller effekt mellan patienter ≥ 65 år och patienter < 65 år, trots att det noterades en högre frekvens för avbruten behandling (14,8 % jämfört med 7,9 %) i den tidigare gruppen vid behandling med ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV i NAPOLI-1-studien. I vissa fall försvann inte biverkningarna. 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 ha en lägre incidens av diarré [14 (19,2 %) av 73 kaukasier hade diarré ≥ grad 3 och 1 av 33 (3,3 %) asiater hade diarré ≥ 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 ≥ 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 farmakokinetiska populationsanalysen 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 njur- och 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 tidigare total pankreatektomi

I den kliniska studien som utvärderar ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, hade patienter med en tidigare total pankreatektomi högre risk för allvarliga infektioner som följd av behandlingen med ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [9 av 29 (30 %)] jämfört

med 11 av 88 (12,5 %) patienter utan tidigare total pankreatektomi.

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 den kliniska studien som utvärderade ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, var frekvensen för neutropeni ≥ 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/m^2 [30 av 110 (27,3 %)] (se avsnitt 5.1).

Underviktiga patienter (BMI (body mass index) < 18,5 kg/m^2)

I den kliniska studien som utvärderade ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 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).

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

I kliniska studier administrerades ONIVYDE pegylated liposomal i doser upp till 210 mg/m^2 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 biverkning arna 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) inkapslad 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

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/m^2 som en intravenös infusion under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m^2 intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m^2 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/m^2 intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 000 mg/m^2 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/m^2 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 pankraeas var KPS (Karnofsky Performance Status) på ≥ 70, normal bilirubinnivå, transaminasnivåer ≤ 2,5 gånger ULN eller ≤ 5 gånger ULN för patienter med levermetastaser och albumin ≥ 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 effektmåtten PFS (Progression free survival, progressionsfri överlevnad) och ORR (Objective response rate, objektiv responsfrekvens). Resultaten visas i tabell 4. Total överlevnad visas i figur 1.

Tabell 4: Effektresultat 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)
Riskfrekvens (95 % KI)[3]	0,67 (0,49-0,92)	
	0,0122	

	ONIVYDE pegylated liposomal+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
p-värde[4]		
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)
Riskfrekvens (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

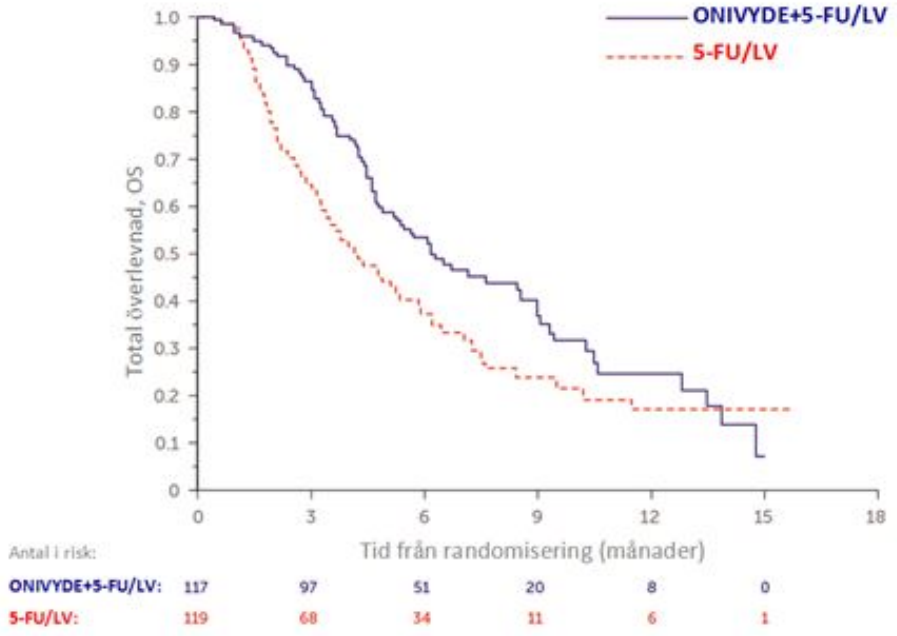
[4] Ostratifierat loggrankningstest

[5] Baserat på normal approximation

[6] Fishers exakta test

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

Figur 1 Total överlevnad, OS



Hos det begränsade antal patienter som tidigare använt icke-liposomalt 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 pediatriska populationen för behandling av adenokarcinom i pankreas (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Liposominkapslingen av irinotekan förlänger cirkulationstiden och begränsar distributionen jämfört med icke-liposomalt 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 50 och 155 mg/m2. De farmakokinetiska parametrarna för totalt irinotekan och SN-38-analyter som följd av administreringen av ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m^2 presenteras i tabell 5.

Tabell 5: Sammanfattning av medelvärde (± standardavvikelse), totalt irinotekan och totalt SN-38

Analyt	Farmakokinetiska parametrar	Enhet	ONIVYDE pegylated liposomal geomedel (95 % KI)[a] 70 mg/m^2(n=353)[b]	Icke-liposomalt irinotekan medelvärde (SD) 125 mg/m^2 (n=99)[c]
Totalt irinotekan	AUC	h ng/ml	919 228 (845 653-999 204)	10 529 (3 786)
	C_{max}	ng/ml	28 353 (27 761-28 958)	1 492 (452)

Analyt	Farmakokinetiska parametrar	Enhet	ONIVYDE pegylated liposomal geomedel (95 % KI)[a] 70 mg/m^2(n=353)[b]	Icke-liposomalt irinotekan medelvärde (SD) 125 mg/m^2 (n=99)[c]
	Clearance (CL)	l/h/m^2	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volym (V)	l/m^2	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	$t_{1/2\ effektiv}$	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Totalt SN-38	AUC	h ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C_{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	$t_{1/2\ effektivt}$	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD=standardavvikelse

AUC=area under plasmakoncentrationskurvan (extrapolerat till oändlighet för ONIVYDE pegylated liposomal och AUC24h för icke-liposomalt irinotekan)

C_{max}= maximal plasmakoncentration

$t_{1/2\ effektiv}$= effektiv halveringstid

[a]Värden är uppskattade från farmakokinetiska analyser av populationen

[b]N=353 avser samtliga individer som ingick i den farmakokinetiska analysen av populationen

[c]Värdena kommer från den publicerade informationen [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res*. 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distribution

Direktmätning av liposomalt irinotekan visar att 95 % av irinotekanet förblir liposominkapslat under cirkulationen. Icke-liposomalt irinotekan uppvisar en stor distributionsvolym (138 l/m^2). Distributionsvolymen för ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m^2 var 2,6 l/m^2, 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 karboxylesterasenzymer*. In vitro*-studier tyder på att irinotekan, SN-38 och ytterligare en metabolit, aminopentan-karboxylsyra (APC), inte inhiberar cytokrom P-450-isoenzymer. SN-38 konjugeras därefter främst till enzymet UDP-glukuronosyltransferas 1A1 (UGT1A1) för att formera en

glukuronid-metabolit. UGT1A1-aktiviteten reduceras hos personer med genetiska polymorfismer som leder till reducerad enzymaktivitet, t.ex. UGT1A1*28-polymorfismen. I den farmakokinetiska populationsanalysen av patienter med ONIVYDE pegylated liposomal användes resultatet från testning av en delmängd med UGT1A1*28-genotypen, där analysen justerades för den lägre dosen som administrerats till patienter som var homozygota för UGT1A1*28-allelen. Patienter som var homozygota (N=14) och icke-homozygota (N=244) för denna allele hade ett genomsnitt för totalt SN-38 i steady-state-koncentrationer på 1,06 respektive 0,95 ng/ml.

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/m^2) och 50 % (300 mg/m^2).

Nedsatt njurfunktion

Inga farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. I en farmakokinetisk populationsanalys hade lindrigt-till-måttligt nedsatt njurfunktion ingen effekt på exponeringen för totalt SN-38 efter justering för kroppsyta (BSA). I analysen ingick 68 patienter med måttligt (CLcr 30-59 ml/min), 147 patienter med lindrigt (CLcr 60-89 ml/min) nedsatt njurfunktion och

135 patienter med normal njurfunktion (CLcr > 90 ml/min). Det fanns otillräckligt med data från patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLcr < 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 farmakokinetisk populationsanalys uppvisade patienter med baslinjevärden av totala bilirubinkoncentrationer på 1–2 mg/dl (n=19) att de genomsnittliga steady state -koncentrationerna av totalt SN-38 ökade med 37 % (0,98 [95 % KI: 0,94-1,02] och 1,29 [95 % KI: 1,11-1,5] ng/ml, respektive) jämfört med patienter med baslinje för bilirubinkoncentrationer på < 1 mg/dl (n=329). Det påvisades dock ingen effekt av förhöjda ALAT/ASAT-koncentrationer i totala SN-38-koncentrationer. Inga data finns tillgängliga för patienter med totalt bilirubin som är mer än 2 gånger ULN.

Övriga särskilda populationer

Ålder och kön
Den farmakokinetiska populationsanalysen på patienter i åldern 28 till 87 år, av vilka 11 % var ≥ 75, påvisade att ålder inte hade någon kliniskt meningsfull effekt på exponeringen för irinotekan och SN-38.
Den farmakokinetiska populationsanalysen på 196 män och 157 kvinnor påvisade att kön inte hade någon kliniskt meningsfull effekt på exponeringen för irinotekan och SN-38 efter justering för BSA.

Etnicitet
Den farmakokinetiska populationsanalysen påvisar att asiater har 56 % lägre genomsnittlig steady state-koncentration av irinotekan (3,93 [95 % KI: 3,68–4,2] och 1,74 [95 % KI: 1,58–1,93] mg/l, respektive) och 8 % högre genomsnittlig steady state -koncentration av totalt SN–38 (0,97 [95 % KI: 0,92–1,03] och 1,05 [95 % KI: 0,98–1,11] ng/ml, respektive) än kaukasiska patienter.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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.

Den kliniska studien som påvisade effekten för ONIVYDE pegylated liposomal, 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, nivån 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/m^2.

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/m^2. 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 SN-38 var genotoxiska *in vitro* i kromosomavvikelsetestet 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/m^2. Under dessa omständigheter fanns det en signifikant linjär trend mellan dosen och incidensen för kombinationen bindvävspolyper i endometriet och bindvävssarkomer 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 råtta och kanin vid dos er lägre än den terapeutiska dosen för människa. Hos råtta visade avkommor till behandlade djur med yttre abnormiteter en minskad fertilitet. Detta uppvisades inte hos morfologiskt normala avkommor. 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-metoxipolyetylenglykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-(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 ºC–8 ºC) 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 % glykoslösning för injektionsvätska eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska och bered en dispersion med tillämplig dos av ONIVYDE pegylated liposomal utspätt 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.

ONIVYDE pegylated liposomal bör 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

Första godkännandet: 14 oktober 2016
Förnyat godkännande: 16 juli 2021

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-10