

## Onivyde pegylated liposomal



### Servier

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4,3 mg/ml  
(Vit till lätt guldfärgad och opak)

Antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel.

### Aktiv substans:

Irinotekan

### ATC-kod:

L01XX19

Läkemedel från Servier omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-09-26.*

## 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.

## Kontraindikationer

Anamnes på allvarlig överkänslighet mot irinotekan eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Amning (se Amning).

## Dosering

ONIVYDE pegylerat liposomalt (irinotekan) får endast ordinerats och administreras till patienter av sjukvårdspersonal som har erfarenhet av cancerbehandling.

ONIVYDE pegylerat liposomalt (irinotekan) är inte detsamma som, och inte utbytbart mot, icke-liposomalt irinotekan.

## Dosering

ONIVYDE pegylerat liposomalt, leukovorin och 5-fluorouracil ska administreras sekventiellt.

Rekommenderad dos och regim för ONIVYDE pegylerat liposomalt är 70 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka. ONIVYDE pegylerat liposomalt får inte ges som enda medel.

En minskad startdos av ONIVYDE pegylerat liposomalt (irinotekan) om 50 mg/m<sup>2</sup> bör övervägas för patienter som är känt homozygota för allelen UGT1A1\*28 (se Biverkningar och Farmakodynamik). En dosökning av ONIVYDE pegylerat liposomalt till 70 mg/m<sup>2</sup> 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<sub>3</sub>-antagonist (eller annat antiemetikum) senast 30 minuter före infusionen med ONIVYDE pegylerat liposomalt.

*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 pegylerat liposomalt.

För patienter som startar behandling med 50 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE pegylerat liposomalt och inte ökar dosen till 70 mg/m<sup>2</sup> rekommenderas den första dosreduktionen till 43 mg/m<sup>2</sup> och den andra dosreduktionen till 35 mg/m<sup>2</sup>. 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<sup>2</sup>) kan få ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen ökad till en total dos om 70 mg/m<sup>2</sup> i efterföljande cykler baserat på den individuella patientens tolerans.

**Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar av ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV för biverkningar av grad 3-4 hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1\*28**

<b>Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>ONIVYDE pegylerat liposomalt/5-FU-justering (hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28)</b>	
<b>Hematologiska biverkningar</b>		
<b>Neutropeni</b>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän det absoluta neutrofilantalet är $\geq$ 1 500 celler/mm <sup>3</sup>	
<b>Grad 3 eller 4 (<math>&lt; 1\ 000</math> celler/mm<sup>3</sup>) eller neutropen feber</b>	<b>Första händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 50 mg/m <sup>2</sup> Reducera 5-FU-dosen med 25 % (1 800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Andra händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 43 mg/m <sup>2</sup> Reducera 5-FU-dosen med ytterligare 25 % (1 350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Tredje händelsen</b>	Avbryt behandlingen

<b>Biverkningsgrad (värde) enligt NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>ONIVYDE pegylerat liposomalt/5-FU-justering (hos patienter som inte är homozygota för UGT1A1*28)</b>	
<b>Trombocytopeni</b>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän antal trombocyter $\geq$ 100 000 trombocyter/mm <sup>3</sup>	
<b>Leukopeni</b>	Dosjusteringar för leukopeni och trombocytopeni baseras på NCI CTCAE-biverkningsgraderingen och motsvarar vad som ovan rekommenderas för neutropeni.	
<b>Icke-hematologiska biverkningar<sup>2</sup></b>		
<b>Diarré</b>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän diarrén går ner till $\leq$ grad 1 (2-3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).	
<b>Grad 2</b>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän diarrén går ner till $\leq$ grad 1 (2-3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen).	
<b>Grad 3 eller 4</b>	<b>Första händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 50 mg/m <sup>2</sup> Reducera 5-FU-dosen med 25 % (1 800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Andra händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 43 mg/m <sup>2</sup> Reducera 5-FU-dosen med ytterligare 25 % (1 350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Tredje händelsen</b>	Avbryt behandlingen
<b>Illamående/kräkningar</b>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän illamående/kräkningar går ner till $\leq$ grad 1 eller baslinjen	
<b>Grad 3 eller 4 (trots antiemetisk behandling)</b>	<b>Första händelsen</b>	Optimera antiemetisk behandling Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Andra händelsen</b>	Optimera antiemetisk behandling Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 43 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Tredje händelsen</b>	Avbryt behandlingen
<b>Hepatiska, renala, respiratoriska eller övriga<sup>2</sup> biverkningar Grad 3 eller 4</b>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän biverkningarna går ner till $\leq$ grad 1	
	<b>Första händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 50 mg/m <sup>2</sup> Reducera 5-FU-dosen med 25 % (1 800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Andra händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 43 mg/m <sup>2</sup> Reducera 5-FU-dosen med ytterligare 25 % (1 350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Tredje händelsen</b>	Avbryt behandlingen
<b>Anafylaktisk reaktion</b>	<b>Första händelsen</b>	Avbryt behandlingen

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

<sup>2</sup> Exkluderar asteni och anorexi. Asteni och grad 3-anorexi kräver ingen dosjustering.

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar av ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV för biverkningar av grad 3–4 hos patienter som är homozygota för UGT1A1\*28

<b>Biverkningsgrad (värde) av NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>ONIVYDE pegylerat liposomalt/5-FU-justering (hos patienter som är homozygota för UGT1A1*28 utan föregående ökning<sup>3</sup> till 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Biverkningar<sup>2</sup> Grad 3 eller 4</b>	En ny behandlingscykel bör inte startas förrän biverkningen går ner till ≤ grad 1	
	<b>Första händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 43 mg/m <sup>2</sup> 5-FU-dosjustering enligt tabell 1
	<b>Andra händelsen</b>	Reducera ONIVYDE pegylerat liposomalt-dosen till 35 mg/m <sup>2</sup> 5-FU-dosjustering enligt tabell 1
	<b>Tredje händelsen</b>	Avbryt behandlingen

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0

<sup>2</sup> Exkluderar asteni och anorexi. Asteni och grad 3-anorexi kräver ingen dosjustering.

<sup>3</sup> Vid en dosökning av ONIVYDE pegylerat liposomalt till 70 mg/m<sup>2</sup>, om den tolereras i påföljande behandlingscykler, ska de rekommenderade dosjusteringarna följa tabell 1

#### *Särskilda populationer*

**Nedsatt leverfunktion:** Inga studier har utförts på ONIVYDE pegylerat liposomalt vid nedsatt leverfunktion. ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 Varningar och försiktighet).

**Nedsatt njurfunktion:** Inga studier har utförts på ONIVYDE pegylerat liposomalt vid nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (se Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). ONIVYDE pegylerat liposomalt rekommenderas inte till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLcr < 30 ml/min).

**Äldre:** Fyrtioen procent (41 %) av de patienter som behandlades med ONIVYDE pegylerat liposomalt i det kliniska programmet var ≥ 65 år. Ingen dosjustering rekommenderas.

**Pediatrisk population:** Säkerhet och effekt för ONIVYDE pegylerat liposomalt på barn och ungdomar i åldern ≤ 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Administreringsätt*

ONIVYDE pegylerat liposomalt är till för intravenös användning. Koncentratet måste spädas före administrationen och ges som en enstaka intravenös infusion under 90 minuter. För mer information, se Hållbarhet, förvaring och hantering.

**Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet:** ONIVYDE pegylerat liposomalt är ett cytotoxiskt läkemedel. Vid hantering eller administrering av ONIVYDE pegylerat liposomalt rekommenderas att handskar, skyddsglasögon och skyddskläder används. Gravid personal bör inte hantera ONIVYDE pegylerat liposomalt.

## Varningar och försiktighet

### *Allmänt*

ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt är inte detsamma som, och inte utbytbart mot, andra icke-liposomalir inotekanblandningar.

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

### *Myelosuppression/neutropeni*

Det rekommenderas att blodstatusen övervakas under behandling med ONIVYDE pegylerat liposomalt. Patienter bör vara medvetna om risken för neutropeni och innebörden av feber. Mediantiden till nadir för neutropeni  $\geq$  grad 3 är 23 (intervall 8–104) dagar efter första behandlingsdosen med ONIVYDE pegylerat liposomalt. Febril neutropeni (kroppstemperatur  $> 38$  °C och neutrofilantal  $\leq 1\ 000$  celler/mm<sup>3</sup>) bör behandlas akut på sjukhus med bredspektrumantibiotika. ONIVYDE pegylerat liposomalt bör inte ges om neutropen feber uppstår eller om det absoluta neutrofilantalet faller under  $1\ 500$  celler/mm<sup>3</sup>. Sepsis med neutropen feber och påföljande septisk chock med dödlig utgång har observerats hos patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas som behandlats med ONIVYDE pegylerat liposomalt. För patienter som upplevt allvarliga hematologiska biverkningar rekommenderas en dosreduktion eller avbruten behandling (se Dosering). Patienter med allvarlig skada i benmärgen ska inte behandlas med ONIVYDE pegylerat liposomalt.

Anamnes på tidigare strålbehandling av buken ökar risken för allvarlig neutropeni och febril neutropeni som följd av behandling med ONIVYDE pegylerat liposomalt. 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 pegylerat liposomalt och strålning.

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

Jämfört med kaukasiska patienter kan asiatiska patienter löpa större risk för allvarlig och febril neutropeni efter behandling med ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV (se Biverkningar och Farmakokinetik).

### *Immunosuppressiva effekter och vaccin*

Administrering av levande eller levande försvagade vacciner till patienter som har nedsatt immunförsvar pga. kemoterapeutiska läkemedel, som t.ex. ONIVYDE pegylerat liposomalt, 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 pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt (se Interaktioner).

### *Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare eller potenta UGT1A1-hämmare*

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

ONIVYDE pegylerat liposomalt 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  $\leq$  24 timmar efter start med ONIVYDE pegylerat liposomalt) eller sent ( $>$  24 timmar) (se Biverkningar).

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 pegylerat liposomalt-behandlingen bör skjutas upp tills diarrén går ner till  $\leq$  grad 1 (2-3 avföringar/dag över frekvensen före behandlingen). ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt-dosen reduceras (se Dosering).

### *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 pegylerat liposomalt-behandling. Nya händelser (alla i grad 1 eller grad 2) uppstod generellt tidigt under ONIVYDE pegylerat liposomalt-behandlingen. Man noterade att endast 2 av 10 patienter hade händelser efter femte dosen. Överkänslighetsreaktioner inkluderande akuta infusionsreaktioner, kan förekomma. ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt i kombination med 5-FU och leukovorin (se Biverkningar). Patienter bör övervakas för tecken på infektioner.

### *Kärlsjukdomar*

Onivyde pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt-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 pegylerat liposomalt-behandling. Ett retikulonodulärt mönster noterades vid bröst-röntgen 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 pegylerat liposomalt-behandling, och diagnostisk utvärdering bör inväntas. ONIVYDE pegylerat liposomalt bör sättas ut hos patienter med en bekräftad diagnos på ILD.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med hyperbilirubinemi hade högre koncentrationer av totalt SN-38 (se Farmakokinetik) 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 iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin > 2 gånger övre gränsen för normalvärdet [ULN], transaminaser > 5 gånger ULN). Försiktighet krävs när ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt på patienter med signifikant nedsatt leverfunktion (se Farmakokinetik).

#### *Underviktiga patienter (BMI (body mass index) < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)*

I den kliniska studien som utvärderade ONIVYDE pegylerat liposomalt+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 iaktas när ONIVYDE pegylerat liposomalt används på patienter med BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Hjälpämnen*

Varje ml ONIVYDE pegylerat liposomalt innehåller 0,144 mmol (3,31 mg) natrium. Detta måste tas i beaktande för patienter som ordinerats natriumfattig kost.

## **Interaktioner**

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

#### *Interaktioner som påverkar användning av ONIVYDE pegylerat liposomalt*

*Potenta CYP3A4-induktorer:* Patienter som samtidigt får icke-liposomalt irinotekan och de CYP3A4-enzyminducerande antikonvulsanerna 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 pegylerat liposomalt och CYP3A4-induktorer minska den systemiska exponeringen för ONIVYDE pegylerat liposomalt.

*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 pegylerat liposomalt och andra CYP3A4-hämmare (t.ex. grapefruktjuice, klaritromycin, indinavir, itrakonazol, lopinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, vorikonazol) öka den systemiska exponeringen för ONIVYDE pegylerat liposomalt. Baserat på läkemedelsinteraktionen mellan icke-liposomalt irinotekan och ketokonazol, kan samtidig administrering av ONIVYDE pegylerat liposomalt och andra UGT1A1-hämmare (t.ex. atazanavir, gemfibrozil, indinavir) också öka den systemiska exponeringen för ONIVYDE pegylerat liposomalt.

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

Det finns inga kända interaktioner mellan ONIVYDE pegylerat liposomalt (irinotekan) och andra läkemedel.

## Graviditet

Kategori D.

### *Kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för män och kvinnor*

Kvinnor i fertil ålder bör använda ett effektivt preventivmedel under ONIVYDE pegylerat liposomalt-behandlingen och en månad efter. Män bör använda kondom under ONIVYDE pegylerat liposomalt-behandlingen och fyra månader efter.

### *Graviditet*

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

## Amning

Grupp IVa.

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

## Fertilitet

Det finns inga data beträffande påverkan från ONIVYDE pegylerat liposomalt på mänsklig fertilitet. Icke-liposomalt irinotekan visade sig orsaka atrofi på manliga och kvinnliga könsorgan på djur efter flera dagliga irinotekandoser (se Prekliniska uppgifter).

## Trafik

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



## Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofil

Följande biverkningar, betraktade som möjligen eller troligen relaterade till administrering av ONIVYDE pegylerat liposomalt, rapporterades hos 264 patienter med metastaserande adenokarcinom i pankreas. 147 av dem fick ONIVYDE pegylerat liposomalt som monoterapi (100 mg/m<sup>2</sup>) och 117 av dem fick ONIVYDE pegylerat liposomalt (70 mg/m<sup>2</sup>) i kombination med 5-FU/LV.

De vanligaste biverkningarna (incidens  $\geq 20$  %) från ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV var: diarré, illamående, kräkningar, minskad aptit, neutropeni, utmattning, asteni, anemi, stomatit och pyrexia. De vanligaste allvarliga biverkningarna ( $\geq 2$  %) från ONIVYDE pegylerat liposomalt-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 pegylerat liposomalt+5-FU/LV-gruppen och 12 % för monoterapigruppen.

De mest frekvent rapporterade biverkningarna som ledde till utsättning var infektion och diarré för ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV och kräkningar och diarré för monoterapi.

### Tabell med biverkningar

Biverkningar som kan uppstå under behandling med ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 ( $\geq 1/10$ ), Vanlig ( $\geq 1/100$  till  $<1/10$ ), Mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  till  $<1/100$ ) och Sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $<1/1\ 000$ )\*\*.

**Tabell 3: Biverkningar som rapporterats från ONIVYDE pegylerat liposomalt-behandling i den kliniska studien NAPOLI-1**

MedDRA*-klassificering av organsystem	Biverkningsfrekvens**
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> Septisk chock, sepsis, pneumoni, febril neutropeni, gastroenterit, oral kandidos <i>Mindre vanliga:</i> Biliär sepsis
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> Neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni <i>Vanliga:</i> Lymfopeni
Immunsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> Överkänslighet
Metabolism och nutrition	<i>Mycket vanliga:</i> Hypokalemi, hypomagnesemi, uttorkning, minskad aptit <i>Vanliga:</i> Hypoglykemi, hyponatremi, hypofosfatemi
Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i> Insomnia
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanliga:</i> Yrsel <i>Vanliga:</i> Kolinergt syndrom, dysgeusi
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Hypotoni
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> Lungemboli, emboli, djup ventrombos <i>Mindre vanliga:</i> Trombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> Dyspné, dysfoni <i>Mindre vanliga:</i> Hypoxi
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta, stomatit

MedDRA*-klassificering av organsystem	Biverkningsfrekvens**
	<i>Vanliga:</i> Kolit, hemorrojder <i>Mindre vanliga:</i> Oesofagit, proktit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> Hypoalbuminemi
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> Alopeci <i>Mindre vanliga:</i> Makulopapulära utslag, missfärgade naglar
Njurar och urinvägar	<i>Vanliga:</i> Akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> Pyrexia, perifert ödem, slemhinneinflammation, utmattning, asteni <i>Vanliga:</i> Infusionsrelaterad reaktion, ödem
Undersökningar	<i>Mycket vanliga:</i> Viktminskning <i>Vanliga:</i> 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 pegylerat liposomalt+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 pegylerat liposomalt+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 pegylerat liposomalt+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 pegylerat liposomalt+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 pegylerat liposomalt+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 utvecklade hypovolemi pga. illamående/kräkningar och/eller diarré. Akut njursvikt rapporterades hos 6 av 117 patienter (5,1 %) i ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV-gruppen, 10 av 147 (6,8 %) i ONIVYDE pegylerat liposomalt-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 pegylerat liposomalt+5-FU/LV. För patienter som fick sen diarré var mediantiden tills den sena diarrén uppstod 8 dagar från den senaste ONIVYDE pegylerat liposomalt-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 pegylerat liposomalt+5-FU/LV. Gör uppehåll med ONIVYDE pegylerat liposomalt vid diarré grad 2-4 och sätt in behandling mot diarré. Efter att diarrén gått ner till grad 1 ska ONIVYDE pegylerat liposomalt-behandlingen återupptas med reducerad dos (se Dosering).

*Infusionsreaktion:* Akuta infusionsreaktioner rapporterades hos 8 av 117 patienter (6,8 %) i ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV-gruppen, 3 av 147 patienter (2,0 %) i ONIVYDE pegylerat liposomalt-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  $\geq 65$  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 pegylerat liposomalt+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  $\geq 65$  år (68,5 % och 44,4 %). Omvänt, upplevde patienter  $> 75$  år ( $n=12$ ) oftare allvarliga biverkningar, dosförskjutning, dosreduktion och utsättning jämfört med patienter  $\leq 75$  år ( $n=105$ ) när de behandlades med ONIVYDE pegylerat liposomalt+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  $\geq$  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 pegylerat liposomalt+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 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 pegylerat liposomalt+5-FU/LV, hade patienter med en tidigare total pankreatektomi högre risk för allvarliga infektioner som följd av behandlingen med ONIVYDE pegylerat liposomalt+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 pegylerat liposomalt+5-FU/LV, 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 pegylerat liposomalt på  $70 \text{ mg/m}^2$  [30 av 110 (27,3 %)] (se Farmakodynamik).

*Underviktiga patienter (BMI (body mass index)  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ):* I den kliniska studien som utvärderade ONIVYDE pegylerat liposomalt+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 Varningar och försiktighet).

#### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

I kliniska försök administrerades ONIVYDE pegylerat liposomalt i doser upp till 210 mg/m<sup>2</sup> till patienter med olika typer av cancer. Dessa patienters biverkningar överensstämde med dem som rapporterats med den rekommenderade doseringen och regimen.

Det har rapporterats om överdosering av icke-liposomalt 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 pegylerat liposomalt. Maximalt stödjande vård bör sättas in för att förebygga uttorkning pga. diarré och för att behandla eventuella infektiösa komplikationer.

## Farmakodynamik

#### *Verkningsmekanism*

Den aktiva substansen i ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt 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 pegylerat liposomalt-monoterapi eller ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV jämfört med en aktiv kontrollgrupp med 5-FU/LV.

Patienter som randomiserades till ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV fick ONIVYDE pegylerat liposomalt i 70 mg/m<sup>2</sup> som en intravenös infusion under 90 minuter, följt av LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 46 timmar, administrerat varannan vecka. Patienter som var homozygota för UGT1A1\*28-allelen fick en lägre startdos med ONIVYDE pegylerat liposomalt (se Dosering). Patienter som randomiserades till 5-FU/LV fick leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 30 minuter, följt av 5-FU 2 000 mg/m<sup>2</sup> intravenöst under 24 timmar, administrerat dag 1, 8, 15 och 22 i en 6-veckorscykel. Patienter som randomiserades till ONIVYDE pegylerat liposomalt-monoterapi fick 100 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 70$ , normal bilirubinnivå, transaminasnivåer  $\leq 2,5$  gånger ULN eller  $\leq 5$  gånger ULN för patienter med levermetastaser och albumin  $\geq 3,0$  g/dl.

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

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 4. Total överlevnad visas i figur 1.

**Tabell 4: Effektnytt från den kliniska studien NAPOLI-1**

	ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
<b>Total överlevnad, OS<sup>1</sup></b>		
<b>Antal dödsfall, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Median-OS (månader)	6,1	4,2
(95 % KI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Riskfrekvens (95 % KI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
p-värde <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Progressionsfri överlevnad (PFS)<sup>1,2</sup></b>		
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) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	

	ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
p-värde <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Objektiv responsfrekvens (ORR)<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % KI för frekvens <sup>5</sup>	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Frekvensskillnad (95 % KI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5, 22,3)	
p-värde <sup>6</sup>	< 0,0001	

<sup>1</sup> Medianen är Kaplan-Meier-uppskattningen av medianöverlevnadstiden

<sup>2</sup> Enligt riktlinjerna RECIST, v 1.1.

<sup>3</sup> Analys enligt Cox-modellen

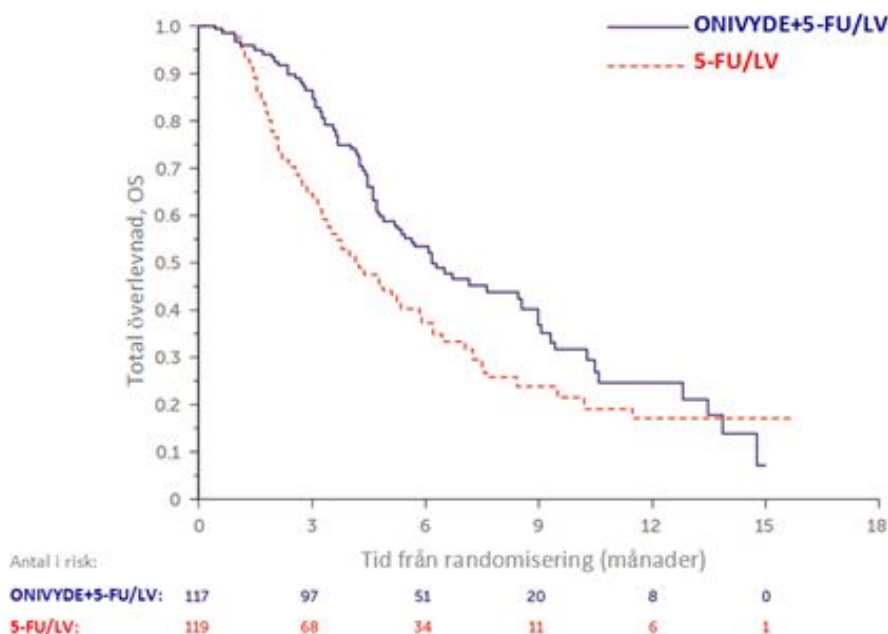
<sup>4</sup> Ostratifierat logrankningstest

<sup>5</sup> Baserat på normal approximation

<sup>6</sup> 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 pegylerat liposomalt kunnat påvisas.

#### *Pediatrisk population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ONIVYDE pegylerat liposomalt för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av adenokarcinom i pankreas (information om pediatrik användning finns under Dosering).

## Farmakokinetik

### 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 pegylerat liposomalt som monoterapi eller som del i en kombinerad kemoterapi, i doser mellan 50 och 155 mg/m<sup>2</sup>. De farmakokinetiska parametrarna för totalt irinotekan och SN-38-analyter som följt av administreringen av ONIVYDE pegylerat liposomalt 70 mg/m<sup>2</sup> presenteras i tabell 5.

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

Analyt	Farmakokinetiska parametrar	Enhet	ONIVYDE pegylerat liposomalt geomedel (95 % KI) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Icke-liposomalt irinotekan medelvärde (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n=99) <sup>c</sup>
Totalt irinotekan	AUC	h ng/ml	919 228 (845 653-999 204)	10 529 (3 786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28 353 (27 761-28 958)	1 492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volym (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2</sub> 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 <sub>max</sub>	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t <sub>1/2</sub> effektivt	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD=standardavvikelse

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

C<sub>max</sub> = maximal plasmakoncentration

t<sub>1/2</sub> effektiv = effektiv halveringstid

<sup>a</sup>Värden är uppskattade från farmakokinetiska analyser av populationen

<sup>b</sup>N=353 avser samtliga individer som ingick i den farmakokinetiska analysen av populationen

<sup>c</sup>Värdena kommer från den publicerade informationen [Schaaf L] 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<sup>2</sup>).

Distributionsvolymen för ONIVYDE pegylerat liposomalt  $70 \text{ mg/m}^2$  var  $2,6 \text{ l/m}^2$ , vilket tyder på att ONIVYDE pegylerat liposomalt i hög grad är begränsat till vaskulär vätska.

Plasmaproteinets bindning vid ONIVYDE pegylerat liposomalt är försumbar ( $< 0,44 \%$  av totalt irinotekan i ONIVYDE pegylerat liposomalt). 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 farmakokinetiska populationsanalysen av patienter med ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 allel hade ett genomsnitt för totalt SN-38 i steady-state-koncentrationer på 1,06 respektive 0,95 ng/ml.

#### *Eliminering*

Dispositionen av ONIVYDE pegylerat liposomalt och icke-liposomalt irinotekan i människor är inte helt klagjord.

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 % ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) och 50 % ( $300 \text{ mg/m}^2$ ).

#### *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 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  $> 90 \text{ ml/min}$ ). Det fanns otillräckligt med data från patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (CLcr  $< 30 \text{ ml/min}$ ) för att kunna bedöma effekten på farmakokinetiken (se Dosering och Varningar och försiktighet).

#### *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  $< 1 \text{ mg/dl}$  (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  $\geq 75$ , 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.

*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 prövningen som påvisade effekten för ONIVYDE pegylerat liposomalt, associerade högre plasmaexponeringar för totalt irinotekan och SN-38 hos patienter i ONIVYDE pegylerat liposomalt+5-FU/LV-behandlingsgruppen med längre OS och PFS liksom med högre ORR (objektiv responsfrekvens).

## **Prekliniska uppgifter**

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 pegylerat liposomalt en gång var 3:e vecka under 18 veckor var  $155 \text{ mg/m}^2$ .

I säkerhetsfarmakologistudier på hundar hade ONIVYDE pegylerat liposomalt ingen effekt på kardiovaskulära, hemodynamiska, elektrokardiografiska eller respiratoriska parametrar vid doser upp till  $18 \text{ mg/kg}$  eller  $360 \text{ mg/m}^2$ ). 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 pegylerat liposomalt. Icke-liposomalt irinotekan och SN-38 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 pegylerat liposomalt. 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  $150 \text{ mg/m}^2$ . 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 pegylerat liposomalt. Icke-liposomalt irinotekan var teratogent för råttor och kanin vid doser lägre än den terapeutiska dosen för människa. Hos råttor 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.

## Innehåll

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

En ml koncentrat innehåller 4.3 mg irinotekan som vattenfri bas (som irinotekan-sukrosofsalt i en pegylerad liposomal blandning), 0,144 mmol (3,31 mg) natrium (som natriumklorid), 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC), kolesterol, N-(karbonyl-metoxipolyetylen glykol-2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfoetanolamin (MPEG-2000-DSPE), sackarosoktasulfat, 2-[4-(2-Hydroxietyl)piperazin-1-yl]etansulfonsyra (HEPES-buffert) och vatten för injektionsvätskor.

## Blandbarhet

ONIVYDE pegylerat liposomalt får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under Hållbarhet, förvaring och hantering.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### **Hållbarhet**

#### *Oöppnad injektionsflaska*

30 månader.

#### *Efter spädning*

Kemisk och fysisk stabilitet för den beredda infusionsvätskelösningen 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.

### **Förvaring**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt Hållbarhet.

### **Hantering**

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

#### *Beredning av lösningen och administrering*

ONIVYDE pegylerat liposomalt tillhandahålls som en steril liposomal dispersion med en koncentration på 4,3 mg/ml och måste spädas före administrering. Späd med 5 % glykoslösning för injektionsvätska eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska och bered en lösning med tillämplig dos av ONIVYDE pegylerat liposomalt utspätt till en slutlig volym på 500 ml. Blanda den beredda lösningen genom

att försiktigt vända flaskan upp och ned. Den beredda lösningen är klar till lätt vitaktig till lätt opalescent och är fri från synliga partiklar.

ONIVYDE pegylerat liposomalt bör administreras innan LV, följt av 5-FU. ONIVYDE pegylerat liposomalt får inte administreras som en bolusinjektion eller en utspädd lösning.

Aseptisk teknik måste följas under beredningen av infusionen. ONIVYDE pegylerat liposomalt 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 Hållbarhet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Koncentrat till infusionsvätska, lösning 4,3 mg/ml* Vit till lätt guldfärgad och opak  
10 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF