

**VALMISTEYHTEENVETO  
ONIVYDE 14.1.2019**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ONIVYDE 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 10 ml:n konsentraatti-injektiopullo sisältää 50 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa), mikä vastaa 43 mg irinotekaania.

Yksi ml konsentraattia sisältää 5 mg irinotekaanihydrokloriditrihydraattia (irinotekaanisukrosofaattisuolana pegyloidussa liposomaalisessa muodossa), mikä vastaa 4,3 mg irinotekaania.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 0,144 mmol (3,31 mg) natriumia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Väriältään valkoinen tai kellertävä, läpikuultamaton isotoninen liposomaalinen dispersio.

Konsentraatin pH on 7,2 ja osmolaliteetti 295 mOsm/kg.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Haiman metastaattisen adenokarsinooman hoitoon yhdessä 5-fluorourasiilin (5-FU) ja leukovoriinin (LV) kanssa aikuispotilaille, joiden adenokarsinooma on edennyt gemsitabiiniin perustuvan hoidon jälkeen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

ONIVYDE-valmistetta (liposomaalinen irinotekaani) saavat määrätä ja antaa potilaille vain terveydenhuollon ammattilaiset, joilla on kokemusta syövän hoidosta.

ONIVYDE-valmiste (liposomaalinen irinotekaani) ei vastaa ei-liposomaalisia irinotekaanisä valmisteita, eikä niitä tule vaihtaa keskenään.

### Annostus

ONIVYDE-valmistetta, leukovoriinia (LV) ja 5-fluorourasiilia (5-FU) tulee annostella peräkkäin. ONIVYDE-valmisteen suositeltu annos ja hoito-ohjelma on 80 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan leukovoriinia 400 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen annetaan 5-fluorourasiilia 2 400 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 46 tunnin aikana, annostelu tapahtuu 2 viikon välein. ONIVYDE-valmistetta ei saa antaa ainoana lääkeaineena.

Pienennettyä ONIVYDE-valmisteen (liposomaalinen irinotekaani) aloitusannosta, 60 mg/m<sup>2</sup>, tulee harkita potilaille, joiden tiedetään olevan homotsygoottisia UGT1A1\*28-alleelille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). ONIVYDE-annoksen suurentamista tasolle 80 mg/m<sup>2</sup> tulee harkita, jos sitä siedetään seuraavissa sykleissä.

### Esilääkitys

On suositeltavaa, että potilaat saavat esilääkityksenä tavanomaisen annoksen deksametasonia (tai vastaavaa kortikosteroidia) yhdessä 5-HT<sub>3</sub>:n salpaajan (tai muun antiemeetin) kanssa vähintään 30 minuuttia ennen ONIVYDE-infuusiota.

### Annoksen säätö

Kaikkien annosmuutosten tulee perustua pahimpaan edeltävään toksisuuteen. LV-annos ei vaadi säätöä. Suositeltuja annosmuutoksia ei ole luokan 1 ja 2 toksisuuksille. Taulukon 1 ja taulukon 2 mukaisia annoksen säätöjä suositellaan ONIVYDE-valmisteseen liittyvien luokan 3 ja luokan 4 toksisuuksien hallintaan.

Potilaille, joiden hoito alkaa annoksella 60 mg/m<sup>2</sup> ONIVYDE-valmistetta eikä nouse annokseen 80 mg/m<sup>2</sup>, ensimmäisessä annospienennyksessä annosta suositellaan pienentämään tasolle 50 mg/m<sup>2</sup> ja toisessa tasolle 40 mg/m<sup>2</sup>. Potilaiden hoito tulee keskeyttää, jos heidän annostaan tarvitsisi edelleen pienentää.

Potilaiden, joiden tiedetään olevan homotsygoottisia UGT1A1\*28:lle ja joilla ei ole lääkkeeseen liittyviä toksisuuksia ensimmäisen hoitosyklin aikana (pienennetty 60 mg/m<sup>2</sup>:n annos), ONIVYDE-valmisteen annosta voidaan nostaa 80 mg/m<sup>2</sup>:n kokonaisannokseen seuraavissa sykleissä potilaan sietokyvyn mukaan.

### **Taulukko 1: ONIVYDE+5-FU/LV:n suositellut annosmuutokset luokan 3–4 toksisuuksille, kun potilas ei ole homotsygoottinen UGT1A1\*28-alleelille**

<b>Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup>:n mukaan</b>	<b>ONIVYDE/5-FU:n säätö (potilaille, jotka eivät ole homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille)</b>	
<b>Hematologiset toksisuudet</b>		
<b><u>Neutropenia</u></b>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin absoluuttinen neutrofiilimäärä on $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ .	
<b><u>Luokka 3 tai luokka 4 (&lt; 1 000/mm<sup>3</sup>) tai neutropeeninen kuume</u></b>	<b><i>Ensimmäinen esiintymä</i></b>	Pienennä ONIVYDE-annos 60 mg/m <sup>2</sup> :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Toinen esiintymä</i></b>	Pienennä ONIVYDE-annos 50 mg/m <sup>2</sup> :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b><i>Kolmas esiintymä</i></b>	Keskeytä hoito.
<b><u>Trombosytopenia</u></b> <b><u>Leukopenia</u></b>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin verihiutaleiden määrä on $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ . Leukopeniaan ja trombosytopeniaan liittyvät annosmuutokset perustuvat NCI CTCAE -toksisuusluokkiin, ja ne ovat samat kuin neutropeniaan edellä suositellut muutokset.	
<b>Ei-hematologiset toksisuudet<sup>2</sup></b>		
<b><u>Ripuli</u></b>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy $\leq$ luokkaan 1 (2-3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	
<b><i>Luokka 2</i></b>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin ripuli lieventyy $\leq$ luokkaan 1 (2–3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen hoitoa).	

<b>Toksisuusluokka (arvo), NCI CTCAE v 4.0<sup>1</sup>:n mukaan</b>	<b>ONIVYDE/5-FU:n säätö (potilaille, jotka eivät ole homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille)</b>	
<b>Luokka 3 tai 4</b>	<b>Ensimmäinen esiintymä</b>	Pienennä ONIVYDE-annos 60 mg/m <sup>2</sup> :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Toinen esiintymä</b>	Pienennä ONIVYDE-annos 50 mg/m <sup>2</sup> :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Kolmas esiintymä</b>	Keskeytä hoito.
<b><u>Pahoinvointi/oksentelu</u></b>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin pahoinvointi/oksentelu lieventyy ≤ luokkaan 1 tai lähtötasolle.	
<b>Luokka 3 tai 4 (huolimatta antiemeettisestä hoidosta)</b>	<b>Ensimmäinen esiintymä</b>	Optimoi antiemeettinen hoito. Pienennä ONIVYDE-annos 60 mg/m <sup>2</sup> :aan.
	<b>Toinen esiintymä</b>	Optimoi antiemeettinen hoito. Pienennä ONIVYDE-annos 50 mg/m <sup>2</sup> :aan.
	<b>Kolmas esiintymä</b>	Keskeytä hoito.
<b><u>Maksaan, munuaisiin, hengitysteihin liittyvät tai muut<sup>2</sup> toksisuudet</u> Luokka 3 tai 4</b>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin haittavaikutus lieventyy ≤ luokkaan 1.	
	<b>Ensimmäinen esiintymä</b>	Pienennä ONIVYDE-annos 60 mg/m <sup>2</sup> :aan. Pienennä 5-FU-annosta 25 % (1 800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Toinen esiintymä</b>	Pienennä ONIVYDE-annos 50 mg/m <sup>2</sup> :aan. Pienennä 5-FU-annosta vielä 25 % (1 350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Kolmas esiintymä</b>	Keskeytä hoito.
<b>Anafylaktinen reaktio</b>	<b>Ensimmäinen esiintymä</b>	Keskeytä hoito.

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (Kansallisen syöpäinstituutin yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, versio 4.0)

<sup>2</sup> Pois lukien voimattomuus ja anoreksia; voimattomuus ja luokan 3 anoreksia eivät vaadi annoksen säätöä.

**Taulukko 2: ONIVYDE+5-FU/LV:n suositellut annosmuutokset luokan 3–4 toksisuuksille, kun potilas on homotsygoottinen UGT1A1\*28-alleelille**

<i>Toksisuusluokka (arvo) NCI CTCAE v 4.0:n mukaan<sup>1</sup></i>	<b>ONIVYDE/5-FU:n säätö (potilaille, jotka ovat homotsygoottisia UGT1A1*28-alleelille ja joiden lääkitystä ei aiemmin ole nostettu annokseen 80 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Haittavaikutukset<sup>2</sup> luokka 3 tai 4</b>	Uutta hoitosykliä ei tule aloittaa, ennen kuin haittavaikutus lieventyy ≤ luokkaan 1.	
	<i>Ensimmäinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE-annos 50 mg/m <sup>2</sup> :aan. 5-FU:n annoksen säätö taulukon 1 mukaisesti
	<i>Toinen esiintymä</i>	Pienennä ONIVYDE-annos 40 mg/m <sup>2</sup> :aan. 5-FU:n annoksen säätö taulukon 1 mukaisesti
	<i>Kolmas esiintymä</i>	Keskeytä hoito.

<sup>1</sup> NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (Kansallisen syöpäinstituutin yleiset terminologiakriteerit haittavaikutuksille, versio 4.0)

<sup>2</sup> Pois lukien voimattomuus ja anoreksia; voimattomuus ja luokan 3 anoreksia eivät vaadi annoksen säätöä.

### Erityisryhmät

#### *Maksan toimintahäiriö*

ONIVYDE-valmisteella ei ole tehty erityisesti maksan toimintahäiriötä koskevaa tutkimusta. ONIVYDE-valmisteen käyttöä tulee välttää sellaisille potilaille, joiden bilirubiini on >2,0 mg/dl tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) >2,5 x normaalin yläraja (ULN) tai >5 x ULN, jos potilaalla on maksametastaasi (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten toimintahäiriö*

ONIVYDE-valmisteella ei ole tehty erityisesti munuaisten toimintahäiriötä koskevaa tutkimusta. Annostuksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). ONIVYDE-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (CLcr <30 ml/min).

#### *Iäkkäät potilaat*

Neljäkymmentäyksi prosenttia (41 %) potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE-valmisteella kliinisessä ohjelmassa, oli ≥65 vuoden ikäisiä. Annostuksen muuttamista ei suositella.

#### *Pediatriset potilaat*

ONIVYDE-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ≤18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

ONIVYDE-valmiste on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Konsentraatti on laimennettava ennen antoa, ja se annetaan yhtenä infuusiona laskimoon 90 minuutin kuluessa. Lisätietoja, ks. kohta 6.6.

#### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

ONIVYDE on sytotoksinen lääkevalmiste. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE-valmistetta käsitellään tai annetaan. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä ONIVYDE-valmistetta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Aiemmin todettu vaikea yliherkkyys irinotekaanille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Imetys (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Yleistä

ONIVYDE on liposomaalinen irinotekaanivalmiste, jolla on erilaiset farmakokineettiset ominaisuudet verrattuna ei-liposomaaliseen irinotekaaniin. Annospitoisuus ja -vahvuus ovat erilaiset verrattuna ei-liposomaalisiin irinotekaaneihin.

ONIVYDE-valmiste ei vastaa ei-liposomaalisia irinotekaanivalmisteita, eikä niitä tule vaihtaa keskenään.

ONIVYDE-valmisteen hyötyä ei ole osoitettu aiemmin ei-liposomaaliselle irinotekaanille altistuneille potilaille johtuen näiden potilaiden vähäisestä määrästä.

#### Myelosuppressio/neutropenia

Täydellisen veren kuvan seuraamista suositellaan ONIVYDE-hoidon aikana. Potilaiden tulee olla tietoisia neutropenian riskistä sekä kuumeen merkityksestä. Nadiirin saavuttamisen mediaaniaika  $\geq$  luokan 3 neutropenialle on 23 (vaihteluväli 8–104) päivää ensimmäisen ONIVYDE-hoitoannoksen jälkeen. Kuumeinen neutropenia (ruumiinlämpö  $>38$  °C ja neutrofiilimäärä  $\leq 1\ 000$  solua/mm<sup>3</sup>) täytyy hoitaa heti sairaalassa laajakirjoisilla laskimoon annettavilla antibiooteilla. ONIVYDE-valmisteen anto tulee keskeyttää, jos ilmenee neutropeenistä kuumeita tai jos absoluuttinen neutrofiilimäärä laskee alle tason 1 500/mm<sup>3</sup>. Potilailla, joilla on metastaatinen haiman adenokarsinoma ja joita on hoidettu ONIVYDE-valmisteella, on havaittu sepsistä, johon on liittynyt neutropeeninen kuume ja sitä seuraava kuolemaan johtanut septinen shokki.

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä suositellaan potilaille, joilla on ollut vaikeita hematologisia vaikutuksia (ks. kohta 4.2). Vaikeaa luuytimen vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei saa hoitaa ONIVYDE-valmisteella.

Aiempi vatsan sädehoito lisää ONIVYDE-hoidon jälkeistä vaikean neutropenian ja kuumeisen neutropenian riskiä. Verisolujen määrän huolellista tarkkailua suositellaan, ja myeloidikasvutekijöiden käyttöä tulee harkita potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet sädehoitoa vatsan seudulle. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa sädehoitoa samanaikaisesti ONIVYDE-hoidon kanssa.

Potilailla, joilla on bilirubiinin glukoronidaation puutos, esimerkiksi Gilbertin oireyhtymä, saattaa olla suurempi myelosuppressioriski ONIVYDE-hoidon yhteydessä.

Aasialaisilla potilailla on kaukasialaisiin potilaisiin verrattuna lisääntynyt vaikean ja kuumeisen neutropenian riski ONIVYDE+5-FU/LV-hoidon seurauksena (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

#### Immunosuppressiiviset vaikutukset ja rokotteet

Seurauksena voi olla vakava tai kuolemaan johtava infektio, jos elävää tai elävää heikennettyä rokotetta annetaan potilaille, jotka ovat immuunipuutteisia kemoterapeuttisista lääkevalmisteista (mukaan lukien ONIVYDE-valmisteesta) johtuen. Siksi rokotusta elävällä rokotteella on vältettävä. Tapettuja mikrobeja sisältäviä tai inaktivoituja rokotteita voidaan antaa. Rokotuksen teho voi kuitenkin jäädä heikoksi.

### Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa

ONIVYDE-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-entsyymien indusorien, kuten antikonvulsanttien (fenytoiini, fenobarbitaali tai karbamatsipiini), rifampisiin, rifabutiinin ja mäkikuisman kanssa, ellei muita hoitovaihtoehtoja ole. Sopivaa aloitusannosta ei ole määritelty potilaille, jotka ottavat näitä antikonvulsantteja tai muita voimakkaita indusoreja. Niiden korvaamista entsyymejä indusoimattomilla hoidoilla vähintään kaksi viikkoa ennen ONIVYDE-hoidon aloittamista on harkittava (ks. kohta 4.5).

### Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP3A4:n estäjien tai voimakkaiden UGT1A1:n estäjien kanssa

ONIVYDE-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-entsyymien estäjien (esim. greippimehu, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, lopinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, vorikonatsoli) kanssa. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttö täytyy lopettaa vähintään viikkoa ennen ONIVYDE-hoidon aloittamista.

ONIVYDE-valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti voimakkaiden UGT1A:n estäjien (esim. atatsanaviiri, gemfibrosiili, indinaviiri) kanssa, ellei muita hoitovaihtoehtoja ole.

### Ripuli

Ripulia voi esiintyä varhain (alkaa  $\leq 24$  tunnin kuluessa ONIVYDE-hoidon aloittamisesta) tai myöhään ( $> 24$  tuntia) (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on varhainen ripuli, on harkittava ennaltaehkäisevää hoitoa tai hoitoa atropiinilla, ellei hoidolle ole vasta-aiheita. Potilaat täytyy saattaa tietoisiksi riskeistä, jotka liittyvät viivästyneeseen ripuliin, joka voi olla heikentävä tai harvoissa tapauksissa hengenvaarallinen, sillä jatkuvat löysät tai vetiset ulosteet voivat johtaa elimistön kuivumiseen, elektrolyyttipätasapainoon, koliittiin, gastrointestinaaliseen haavaan, infektiin tai sepsikseen.

Heti ensimmäisen nestemäisen ulosteen esiintyessä potilaan täytyy alkaa juoda suuria määriä elektrolyyttejä sisältävää juomaa. Potilailla tulee olla loperamidia (tai vastaavaa) valmiina saatavilla myöhäisen ripulin hoidon aloittamiseen. Loperamidin käyttö on aloitettava ensimmäisten huonosti muodostuneiden tai löysien ulosteiden esiintyessä tai heti, kun suoli toimii useammin kuin tavallisesti. Loperamidia tulee antaa, kunnes potilaalla ei ole ripulia vähintään 12 tuntiin.

Jos ripuli jatkuu, vaikka potilas saa loperamidia pidempään kuin 24 tuntia, on harkittava suun kautta otettavan antibiootin (esim. fluorokinoloni 7 päivän ajan) lisäämistä hoitoon. Loperamidia ei saa käyttää 48 tuntia pidempään yhtäjaksoisesti suolilaman riskin vuoksi. Jos ripuli kestää pidempään kuin 48 tuntia, lopeta loperamidihoito, seuraa ja korvaa nestemäisiä elektrolyyttejä ja jatka antibioottihoitoa, kunnes ripuliin liittyvät oireet häviävät.

ONIVYDE-hoitoa tulee siirtää, kunnes ripuli lieventyy  $\leq$  luokkaan 1 (2–3 ulostuskertaa/vrk enemmän kuin ennen-hoitoa). ONIVYDE-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on suolitukos ja krooninen tulehduksellinen suolistosairaus, ennen kuin se on parantunut.

Luokan 3 tai 4 ripulin jälkeen seuraavaa ONIVYDE-annosta tulee pienentää (ks. kohta 4.2).

### Kolinergiset reaktiot

Varhain alkaneeseen ripuliin saattaa liittyä kolinergisiä oireita, kuten nuhaa, lisääntynyttä syljeneritystä, punastelua, runsasta hikoilua, brakykardiaa, mioosia ja hyperperistaltiikkaa. Jos potilaalla ilmenee kolinergisiä oireita, hänelle on annettava atropiinia.

### Akuutti infuusio ja siihen liittyvät reaktiot

ONIVYDE-hoitoa saaneilla potilaille raportoitiin esiintyneen infuusioreaktioita, joita olivat pääasiassa ihottuma, nokkosihottuma, periorbitaalinen ödeema ja kutina. Uusia haittatapahtumia (kaikki luokan 1 tai 2 oireita) ilmaantui yleensä varhain ONIVYDE-hoidon aikana, ja vain kahdella potilaalla kymmenestä ilmeni haittatapahtumia viidennen annoksen jälkeen. Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien akuutteja infuusioreaktioita, voi ilmetä. ONIVYDE-hoito on keskeytettävä, jos vaikeita yliherkkyysreaktioita ilmenee.

### Aiempi Whiplen leikkaus

Whiplen leikkauksen läpikäyneillä potilailla on tavallista suurempi riski saada vakavia infektoita, kun ONIVYDE-valmistetta on annettu yhdessä 5-FU:n ja leukovoriinin kanssa (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava infektioiden oireiden varalta.

### Verisuonistosairaudet

ONIVYDE-hoitoon on liittynyt tromboembolisia tapahtumia, kuten keuhkoemboliaa, laskimotrombooseja ja valtimotromboembolioita. Potilaan anamneesi on selvitettävä tarkoin, jotta voidaan tunnistaa potilaat, joilla on kasvaimen lisäksi useita riskitekijöitä. Potilaille pitää kertoa tromboembolian oireista ja löydöksistä, ja heitä pitää kehottaa ottamaan heti yhteyttä lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos heille ilmaantuu tällaisia oireita tai löydöksiä.

### Keuhkotoksisuus

Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia, kuolemaan johtaneita tapahtumia on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet ei-liposomaalista irinotekaania. Interstitiaalisen keuhkosairauden kaltaisia tapahtumia ei ole raportoitu ilmenneen ONIVYDE-hoidon yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa. Riskitekijöitä ovat muun muassa olemassa oleva keuhkosairaus, keuhkoille toksisten lääkevalmisteiden käyttö, kantasoluryhmiä stimuloivat kasvutekijät tai aiempi sädehoito. Potilaita, joilla on riskitekijöitä, on tarkkailtava huolellisesti hengitystieoireiden varalta ennen ONIVYDE-hoitoa sekä sen aikana. Pienellä osalla potilaista, jotka osallistuivat irinotekaaniin kliiniseen tutkimukseen, havaittiin retikulonodulaarinen kuvio keuhkoröntgenkuvassa. ONIVYDE-hoito tulee keskeyttää välittömästi, jos ilmaantuu uutta tai etenevää hengenahdistusta, yskää tai kuumetta, kunnes diagnostinen arviointi on tehty. ONIVYDE-valmisteen anto on lopetettava, jos potilas saa varmistetun interstitiaalisen keuhkosairausdiagnoosin.

### Maksan toimintahäiriö

Potilailla, joilla oli hyperbilirubinemia, oli korkeampi SN-38-kokonaispitoisuus (ks. kohta 5.2), minkä vuoksi neutropeniariski oli suurempi. Jos potilaan kokonaisbilirubiini on 1,0-2,0 mg/dl, hänen täydellistä verenkuvansa on seurattava säännöllisesti. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö (bilirubiini >2 kertaa normaalin yläraja [ULN], transaminaasit >5 kertaa ULN). Varovaisuutta on noudatettava, kun ONIVYDE-valmistetta annetaan yhdessä muiden hepatotoksisten aineiden kanssa, erityisesti, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö.

### Munuaisten toimintahäiriö

ONIVYDE-valmisteen käyttöä potilaille, joilla on merkittävä munuaisten toimintahäiriö, ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2).

### Alipainoiset potilaat (painoindeksi < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE+5-FU/LV:tä, 5 alipainoisella potilaalla 8:sta esiintyi luokan 3 tai 4 haittavaikutus, useimmiten myelosuppressio, ja 7 potilasta 8:sta tarvitsi annoksen säätöä, kuten annoksen viivästämistä, annoksen pienentämistä tai annoksen annon lopettamista. Varovaisuutta on noudatettava, jos ONIVYDE-valmistetta käytetään potilaille, joiden painoindeksi on < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

### Apuaineet

Jokainen millilitra ONIVYDE-valmistetta sisältää 0,144 mmol (3,31 mg) natriumia. Tämä on otettava huomioon vähänatriumista ruokavaliota noudattavien potilaiden kohdalla.



## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiedot muiden lääkkeiden yhteisvaikutuksista ONIVYDE-valmisteen kanssa on otettu tieteellisestä kirjallisuudesta ei-liposomaalista irinotekaania koskevista julkaisuista.

### ONIVYDE-valmisteen käyttöön vaikuttavat yhteisvaikutukset

#### *Voimakkaat CYP3A4:n indusorit*

Jos potilas saa samanaikaisesti ei-liposomaalista irinotekaania ja CYP3A4-entsyymiä indusoivia antikonvulsantteja fenytoiinia, fenobarbitaalia tai karbamatsepiinia, hänen altistumisensa irinotekaanille (AUC-arvo pienenee 12 % mäkikuisman ja 57–79 % fenytoiinin, fenobarbitaalin tai karbamatsepiinin kanssa) ja SN-38:lle (AUC-arvo pienenee 42 % mäkikuisman ja 36–92 % fenytoiinin, fenobarbitaalin tai karbamatsepiinin kanssa) heikentyy merkittävästi. Sen vuoksi ONIVYDE-valmisteen samanaikainen anto CYP3A4:n indusorien kanssa saattaa heikentää systeemistä altistumista ONIVYDE-valmisteelle.

#### *Voimakkaat CYP3A4:n estäjät ja UGT1A1:n estäjät*

Potilaiden altistuminen SN-38:lle on kasvanut 109 % silloin, kun potilaat ovat saaneet samanaikaisesti ei-liposomaalista irinotekaania ja ketokonatsolia, joka on CYP3A4:n ja UGT1A1:n estäjä. Sen vuoksi ONIVYDE-valmisteen samanaikainen anto muiden CYP3A4:n estäjien (esim. greippimehu, klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, lopinaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, telapreviiri, vorikonatsoli) kanssa saattaa lisätä systeemistä altistumista ONIVYDE-valmisteelle. Ei-liposomaalisen irinotekaanin ja ketokonatsolin lääkeyhteisvaikutukseen perustuen ONIVYDE-valmisteen samanaikainen anto muiden UGT1A1:n estäjien (esim. atatsanaviiri, gemfibrotsiili, indinaviiri) kanssa saattaa myös lisätä systeemistä altistumista ONIVYDE-valmisteelle.

Samanaikainen ONIVYDE+5-FU/LV-annostelu ei muuta ONIVYDE-valmisteen farmakokinetiikkaa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

ONIVYDE-valmisteen (liposomaalinen irinotekaani) yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ONIVYDE-hoidon aikana ja kuukausi hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on käytettävä kondomia ONIVYDE-hoidon aikana ja 4 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja ONIVYDE-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. ONIVYDE-valmiste voi raskaana oleville naisille annettuna vahingoittaa sikiötä, sillä pääainesosa irinotekaani on todettu sikiötoksiseksi ja teratogeeniseksi eläimillä (ks. kohta 5.3). Sen vuoksi eläinkokeiden tulosten ja irinotekaanin vaikutusmekanismin perusteella ONIVYDE-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista. Jos ONIVYDE-valmistettä käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi hoitoa saadessaan, hänelle tulee kertoa mahdollisesta vaarasta sikiölle.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ONIVYDE-valmiste tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska ONIVYDE saattaa aiheuttaa imeväisille vakavia haittavaikutuksia rintaruokinnan aikana, ONIVYDE on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Potilaat eivät saa imettää kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

## Hedelmällisyys

ONIVYDE-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Ei-liposomaalisen irinotekaanin todettiin aiheuttavan eläimille urosten ja naaraiden sukuelinten surkastumista useiden päivittäisten irinotekaaniannosten jälkeen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

ONIVYDE-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoidon aikana potilaiden tulee olla varovaisia ajaessaan tai koneita käyttäessään.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Seuraavia haittavaikutuksia, joiden arvioitiin mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvän ONIVYDE-valmisteen antoon, raportoitiin 264 potilaalla, joilla oli haiman metastaattinen adenokarsinooma. Potilaista 147 sai ONIVYDE-monoterapiaa (120 mg/m<sup>2</sup>) ja 117 sai ONIVYDE-valmistetta (80 mg/m<sup>2</sup>) yhdessä 5-FU/LV:n kanssa.

Yleisimmät ONIVYDE+5FU/LV:n haittavaikutukset (yleisyys  $\geq 20$  %) olivat: ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vähentynyt ruokahalu, neutropenia, väsymys, voimattomuus, anemia, stomatiitti ja kuume. Yleisimmät ONIVYDE-hoidon vakavat haittavaikutukset ( $\geq 2$  %) olivat ripuli, oksentelu, kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, kuume, sepsis, elimistön kuivuminen, septinen shokki, keuhkokuume, akuutti munuaisten vajaatoiminta ja trombosytopenia.

Pysyvään hoidon lopettamiseen johtaneiden haittavaikutusten prosenttiluku oli 11 %

ONIVYDE+5-FU/LV-ryhmässä ja 12 % monoterapiaryhmässä.

Yleisimmin raportoidut hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat infektio ja ripuli ONIVYDE+5-FU/LV-ryhmässä ja oksentelu ja ripuli monoterapiaryhmässä.

#### Haittavaikutustaulukko

ONIVYDE-hoidon aikana mahdollisesti esiintyvät haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan (taulukko 3). Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )\*\*.

### **Taulukko 3: Kliinisessä NAPOLI-1-tutkimuksessa ONIVYDE-hoidon yhteydessä raportoidut haittavaikutukset**

<b>MedDRA*-elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutusten esiintymistiheys**</b>
Infektiot	<i>Yleiset:</i> septinen sokki, sepsis, keuhkokuume, kuumeinen neutropenia, gastroenteriitti, suun kandidiaasi <i>Melko harvinaiset:</i> biliaarinen sepsis
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleiset:</i> neutropenia, leukopenia, anemia, trombosytopenia <i>Yleiset:</i> lymfopenia
Immuunijärjestelmä	<i>Melko harvinaiset:</i> yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Hyvin yleiset:</i> hypokalemia, hypomagnesemia, elimistön kuivuminen, vähentynyt ruokahalu <i>Yleiset:</i> hypoglykemia, hyponatremia, hypofosfatemia

MedDRA*-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutusten esiintymistiheys**
Psykykkiset häiriöt	<i>Yleiset:</i> unettomuus
Hermosto	<i>Hyvin yleiset:</i> huimaus <i>Yleiset:</i> kolinerginen syndrooma, makuhäiriö
Sydän	<i>Yleiset:</i> matala verenpaine
Verisuonisto	<i>Yleiset:</i> keuhkoembolia, embolia, syvä laskimotromboosi <i>Melko harvinaiset:</i> tromboosi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleiset:</i> hengenahdistus, dysfonia <i>Melko harvinaiset:</i> hypoksia
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleiset:</i> ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, stomatiitti <i>Yleiset:</i> koliitti, peräpukamat <i>Melko harvinaiset:</i> esofagiitti, proktiitti
Maksa ja sappi	<i>Yleiset:</i> hypoalbuminoosi
Iho ja ihonalainen kudus	<i>Hyvin yleiset:</i> alopesia <i>Melko harvinaiset:</i> makulopapulaarinen ihottuma, kynsien värjäytyminen
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Yleiset:</i> akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleiset:</i> kuume, perifeerinen ödeema, limakalvotulehdus, väsymys, voimattomuus <i>Yleiset:</i> infuusion liittyvä reaktio, ödeema
Tutkimukset	<i>Hyvin yleiset:</i> painon lasku <i>Yleiset:</i> bilirubiinipitoisuuden suureneminen, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, INR-arvon nousu

\* MedDRA-versio 14.1

\*\* Harvinaisia tapauksia ei voida arvioida NAPOLI-1-tutkimuksesta pienen otoskoon vuoksi.

#### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Seuraavat haittavaikutukset havaittiin kliinisessä NAPOLI-1-tutkimuksessa:

##### Myelosuppressio

Myelosuppressio (neutropenia/leukopenia, trombosytopenia ja anemia) oli yleisempi ONIVYDE+5-FU/LV-ryhmässä verrattuna 5-FU/LV-kontrolliryhmään.

##### Neutropenia/leukopenia

Neutropenia/leukopenia oli merkittävin tärkeä hematologinen toksisuus. Vähintään luokan 3 neutropeniaa esiintyi yleisemmin potilailla, joita hoidettiin ONIVYDE+5-FU/LV:llä (27,4 %) verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä (1,5 %). Neutropeenistä kuumetta/sepsistä ilmeni yleisemmin ONIVYDE+5-FU/LV-yhdistelmäryhmässä [neljällä potilaalla (3,4 %)] verrattuna 5-FU/LV-kontrolliryhmään [yhdeellä potilaalla (0,7 %)].

### Trombosytopenia

Vähintään luokan 3 trombosytopeniaa esiintyi 2,6 %:lla potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE+5-FU/LV:llä ja 0 %:lla potilaista, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä.

### Anemia

Vähintään luokan 3 anemiaa esiintyi 10,3 %:lla potilaista, joita hoidettiin ONIVYDE+5-FU/LV:llä ja 6,7 %:lla potilaista, joita hoidettiin 5-FU/LV:llä.

### Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu yleensä potilailla, joilla on vähentynyt nestetilavuus pahoinvoinnin/oksentelun ja/tai ripulin vuoksi. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa raportoitiin 6 potilaalla 117:stä (5,1 %) ONIVYDE+5-FU/LV-ryhmässä, 10:llä 147:stä (6,8 %) ONIVYDE-monoterapiaryhmässä ja 6 potilaalla 134:stä (4,5 %) 5-FU/LV-ryhmässä.

### Ripuli ja siihen liittyvät häiritsevät vaikutukset

Ripuli on hyvin yleinen häiritsevä vaikutus, joka johtaa koliittiin, suolilamaan, gastroenteriittiin, väsymykseen, elimistön kuivumiseen, painonlaskuun, renaalisiin toksisuuksiin, hyponatremiaan ja hypokalemiaan. Munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu yleensä potilailla, joilla on ollut vähentynyt nestetilavuus vaikean oksentelun ja/tai ripulin vuoksi. Kliinisessä tutkimuksessa luokan 3 tai 4 ripulia esiintyi 15 potilaalla 117:stä (12,8 %), jotka saivat ONIVYDE+5-FU/LV:tä. Potilailla, joilla oli viivästynyt ripulia, mediaaniaika viivästyneen ripulin alkamiselle oli 8 päivää edellisestä ONIVYDE-annoksesta. Varhaista ripulia, joka ilmaantuu tyypillisesti  $\leq 24$  tuntia annoksen annon jälkeen, voi esiintyä, ja se on yleensä ohimenevää. Varhain alkaneeseen ripuliin saattaa myös liittyä kolinergisiä oireita, muun muassa nuhaa, lisääntynyttä syljeneritystä, punastelua, runsasta hikoilua, brakykardiaa, mioosia ja hyperperistaltiikkaa, joka voi aiheuttaa vatsan kouristelua. Kliinisessä tutkimuksessa ripulin varhaista alkamista esiintyi 35 potilaalla (29,9 %) ja kolinergisiä tapahtumia 4 potilaalla (3,4 %), jotka saivat Onivyde+5-FU/LV:tä. Lopeta ONIVYDE luokan 2–4 ripulin ilmetessä ja aloita ripulin hoito. Ripulin parannuttua luokkaan 1 aloita ONIVYDE-hoito uudestaan pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

### Infuusioreaktio

Akutteja infuusioreaktioita raportoitiin 8 potilaalla 117:stä (6,8 %) ONIVYDE+5-FU/LV-ryhmässä, 3 potilaalla 147:stä (2,0 %) ONIVYDE-monoterapiaryhmässä ja 8 potilaalla 134:stä (6,0 %) 5-FU/LV-ryhmässä.

### Muut erityisryhmät

#### Iäkkäät potilaat

Kaiken kaikkiaan suuria kliinisiä eroja turvallisuudessa tai tehossa ei raportoitu  $\geq 65$ -vuotiaiden ja  $< 65$ -vuotiaiden potilaiden välillä. Ensin mainitussa ryhmässä, jota hoidettiin ONIVYDE+5-FU/LV:llä NAPOLI-1-tutkimuksessa, havaittiin kuitenkin olevan korkeampi keskeyttämisprosentti (14,8 % vs 7,9 %), ja joissain tapauksissa häiritsevät vaikutukset eivät hävinneet. Luokan 3 tai sitä korkeammat ja vakavat hoidon aikana ilmenevät häiritsevät vaikutukset olivat yleisempiä  $< 65$ -vuotiailla potilailla (84,1 % ja 50,8 %) verrattuna  $\geq 65$ -vuotiaisiin potilaisiin (68,5 % ja 44,4 %). Sitä vastoin  $> 75$ -vuotiailla potilailla (n = 12) esiintyi useammin vakavia häiritseviä vaikutuksia, annoksen viivettä, annoksen pienentämistä ja keskeyttämistä verrattuna  $\leq 75$ -vuotiaisiin potilaisiin (n = 105), kun heitä hoidettiin ONIVYDE+5-FU/LV:llä haiman adenokarsinoomatutkimuksessa.

#### Aasialaiset potilaat

Aasialaisilla potilailla havaittiin kaukasialaisia vähemmän ripulia [14 (19,2 %) kaukasialaisella 73:sta oli  $\geq$  luokan 3 ripuli, ja yhdellä aasialaisella 33:sta (3,3 %) oli  $\geq$  luokan 3 ripuli], mutta heillä esiintyi enemmän ja vaikeampaa neutropeniaa. Potilailla, jotka saivat ONIVYDE+5-FU/LV:tä,  $\geq$  luokan 3 neutropeniaa esiintyi enemmän aasialaisilla potilailla [18 potilaalla 33:sta (55 %)] kuin valkoisilla potilailla [13 potilaalla 73:sta (18 %)]. Neutropeenistä kuumetta / neutropeenistä sepsistä raportoitiin esiintyneen 6 %:lla aasialaisista potilaista mutta vain 1 %:lla valkoisista potilaista. Tämä tulos on yhdenmukainen populaatiofarmakokineettisen analyysin kanssa, joka osoitti, että aasialaisten

altistuminen irinotekaanille on alhaisempi ja altistuminen irinotekaanin aktiiviselle metaboliitille SN-38:lle on korkeampi kuin kaukasialaisilla.

#### Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ei-liposomaalista irinotekaaania annettiin viikoittaisina annoksina, potilailla, joiden seerumin kokonaisbilirubiinipitoisuudet (1,0–2,0 mg/dl) olivat lähtötasolla kohtalaisen koholla, oli merkittävästi suurempi todennäköisyys saada ensimmäisen syklin luokan 3 tai 4 neutropenia kuin niillä, joiden bilirubiinipitoisuudet olivat alle 1,0 mg/dl.

#### Potilaat, joille on aiemmin tehty Whipplen leikkaus

Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE+5-FU/LV:tä, aiemmin Whipplen leikkauksen läpikäyneillä potilailla oli suurempi riski saada vakavia infektoita ONIVYDE+5-FU/LV-hoidon seurauksena [9 potilasta 29:stä (30 %)] verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet aiemmin läpikäyneet Whipplen leikkausta [11 potilasta 88:stä (12,5 %)].

#### Potilaat, joilla on UGT1A1-alleeli

Yksilöillä, jotka ovat 7/7 homotsygoottisia UGT1A1\*28-alleelille, on suurempi ei-liposomaalisesta irinotekaanista johtuva neutropenian riski. Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE+5-FU/LV:tä,  $\geq$  luokan 3 neutropenian esiintyvyys näillä potilailla [2 potilaalla 7:stä (28,6 %)] oli samanlaista kuin potilailla, jotka eivät olleet homotsygoottisia UGT1A1\*28-alleelille ja jotka saivat ONIVYDE-valmistetta aloitusannoksena 80 mg/m<sup>2</sup> [30 potilasta 110:stä (27,3 %)] (ks. kohta 5.1).

#### Alipainoiset potilaat (painoindeksi < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

Kliinisessä tutkimuksessa, joka arvioi ONIVYDE+5-FU/LV:tä, 5 alipainoisella potilaalla 8:sta esiintyi luokan 3 tai 4 haittavaikutus, useimmiten myelosuppressio, ja 7 potilasta 8:sta tarvitsi annoksen säätöä, kuten annoksen viivästämistä, annoksen pienentämistä tai annoksen annon lopettamista (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa ONIVYDE-valmistetta annettiin enintään 240 mg/m<sup>2</sup> :n annoksina potilaille, joilla oli eri syöpiä. Näiden potilaiden saamat haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin ne, joita raportoitiin suositellulla annoksella ja hoito-ohjelmalla.

Ei-liposomaalisen irinotekaanin yliannostuksista on raportoitu, kun annokset ovat olleet noin kaksinkertaisia verrattuna irinotekaanin terapeuttiseen annokseen. Yliannostus saattaa johtaa kuolemaan. Merkittävimmät raportoidut haittavaikutukset olivat vaikea neutropenia ja vaikea ripuli.

ONIVYDE-valmisteen yliannostukseen ei ole tunnettua vastalääkettä. Maksimaaliseen tukihoitoon on ryhdyttävä, jotta voidaan estää ripulista aiheutuva elimistön kuivuminen ja hoitaa mahdolliset infektiokomplikaatiot.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, muut antineoplastiset aineet, ATC-koodi: L01XX19

## Vaikutusmekanismi

ONIVYDE-valmisteen vaikuttava aine on irinotekaani (topoisomeraasi I:n estäjä), joka on kapseloituneena lipidikaksoiskerrokseen vesikkeliin tai liposomiin.

Irinotekaani on kamptotekiinin johdos. Kamptotekiinit estävät spesifisesti entsyymi DNA-topoisomeraasi I:tä. Irinotekaani ja sen aktiivinen metaboliitti SN-38 sitoutuvat reversiibelisti topoisomeraasi I-DNA -kompleksiin ja aiheuttavat yksiketjuiseen DNA:han vaurioita, jotka salpaavat DNA:n replikaatiohaarukan ja aiheuttavat sytotoksisuuden. Irinotekaani metaboloituu karboksyyliesteraasin vaikutuksesta SN-38:ksi. SN-38 on arviolta 1 000 kertaa voimakkaampi ihmisen ja jyrsijöiden kasvainsolulinjoista puhdistetun topoisomeraasi I:n estäjä kuin irinotekaani.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläinmalleissa ONIVYDE-valmisteen on osoitettu laajentavan irinotekaanin plasmatasoja ja pidentävän altistusta aktiiviselle metaboliitille SN-38:lle kasvaimen sijaintikohdassa.

## Kliininen teho ja turvallisuus

ONIVYDE-valmisteen teho ja turvallisuus tutkittiin monikansallisessa, satunnaistetussa, avoimessa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (NAPOLI-1), jossa testattiin kahta hoito-ohjelmaa potilaille, joilla oli metastaatinen haiman adenokarsinooma ja joilla sairauden eteneminen oli vahvistettu gemsitabiinihoidon tai gemsitabiinia sisältävän hoidon jälkeen. Tutkimus suunniteltiin arvioimaan ONIVYDE-monoterapiahoidon tai ONIVYDE+5-FU/LV:n kliinistä tehoa ja turvallisuutta verrattuna aktiiviseen 5-FU/LV:hen.

Potilaat, jotka oli satunnaistettu ONIVYDE+5-FU/LV-ryhmään, saivat ONIVYDE-valmistetta 80 mg/m<sup>2</sup> infuusiona laskimoon 90 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat LV:tä 400 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 30 minuutin aikana ja sen jälkeen 5-FU:ta 2 400 mg/m<sup>2</sup> laskimoon 46 tunnin aikana. Annostelu tapahtui 2 viikon välein. UGT1A1\*28-alleelille homotsygoottiset potilaat saivat pienemmän alkuannoksen ONIVYDE-valmistetta (ks. kohta 4.2). Potilaat, jotka oli satunnaistettu 5-FU/LV-ryhmään, saivat 200 mg/m<sup>2</sup> leukovoriinia laskimoon 30 minuutin aikana, jonka jälkeen he saivat 2 000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU:ta laskimoon 24 tunnin aikana. Annostelu tapahtui päivinä 1, 8, 15 ja 22 kuuden viikon syklissä. Potilaat, jotka oli satunnaistettu ONIVYDE-monoterapiaryhmään, saivat 120 mg/m<sup>2</sup> infuusiona laskimoon 90 minuutin aikana joka kolmas viikko.

Kliinisen NAPOLI-1-tutkimuksen tärkeimmät kelpoisuuskriteerit haiman metastaatista adenokarsinoomaa sairastaville potilaille olivat Karnofskyn suorituskykyasteikon (KPS) pistemäärä  $\geq 70$ , normaali bilirubiinitaso, transaminaasitasot  $\leq 2,5$  kertaa ULN tai  $\leq 5$  kertaa ULN potilailla, joilla oli maksan metastaaseja ja albumiini  $\geq 3,0$  g/dl.

Yhteensä 417 potilasta satunnaistettiin ONIVYDE+5-FU/LV-ryhmään (N = 117), ONIVYDE-monoterapiaryhmään (N = 151) ja 5-FU/LV-ryhmään (N = 149). Potilaiden demografiset ominaisuudet ja sairauden ominaisuudet tutkimukseen osallistumisen alussa oli hyvin tasapainotettu tutkimusryhmien välillä.

ITT- eli hoitoaiepopulaatioissa (kaikki satunnaistetut tutkittavat) mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 31–87 vuotta), 57 % oli miehiä, 61 oli % valkoisia ja 33 % aasialaisia. Keskimääräinen lähtötason albumiinitaso oli 3,6 g/dl, ja perustason KPS oli 90–100 55 %:lla potilaista. Sairauden ominaisuudet sisälsivät seuraavat: 68 %:lla potilaista oli maksan metastaaseja ja 31 %:lla potilaista oli keuhkojen metastaaseja. 12 % potilaista ei ollut saanut metastaatista vaiheen hoitoa aiemmin, 56 % potilaista oli saanut aiemmin yhden linjan metastaatista vaiheen hoitoa ja 32 % potilaista oli saanut aiemmin kahden tai useamman linjan metastaatista vaiheen hoitoa.

Potilaat saivat hoitoa, kunnes sairaus eteni tai kunnes toksisuutta ei voinut hyväksyä. Ensisijainen tulostittari oli kokonaiselossaolo (overall survival, OS). Lisäksi tuloksia mitattiin etenemättömyysajalla (progression free survival, PFS) ja objektiivisella vasteella (objective response rate, ORR). Tulokset esitetään taulukossa 4. Kokonaiselossaolo esitetään kuvassa 1.

**Taulukko 4: Kliinisen NAPOLI-1-tutkimuksen tehotulokset**

	<b>ONIVYDE+5-FU/LV (N = 117)</b>	<b>5-FU/LV (N = 119)</b>
<b>Kokonaiselossaolo (OS)<sup>1</sup></b>		
<b>Kuolemien lukumäärä, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Mediaani OS (kuukausia)	6,1	4,2
(95 % CI)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Riskisuhde (95 % CI) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
p--arvo <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Etenemättömyysaika (PFS)<sup>1,2</sup></b>		
Kuolema tai taudin eteneminen, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediaani PFS (kuukausia)	3,1	1,5
(95 % CI)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Riskisuhde (95 % CI) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
p--arvo <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Objektiivinen vaste (ORR)<sup>2</sup></b>		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % CI vasteen asteesta <sup>5</sup>	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Aste-ero (95 % CI) <sup>5</sup>	15,4 (8,5, 22,3)	
p--arvo <sup>6</sup>	<0,0001	

<sup>1</sup> Mediaani on Kaplan-Meierin estimaatti mediaanieloonjäämisajasta.

<sup>2</sup> RECIST-ohjeiden mukaan, versio 1.1.

<sup>3</sup> Coxin mallin analyysi

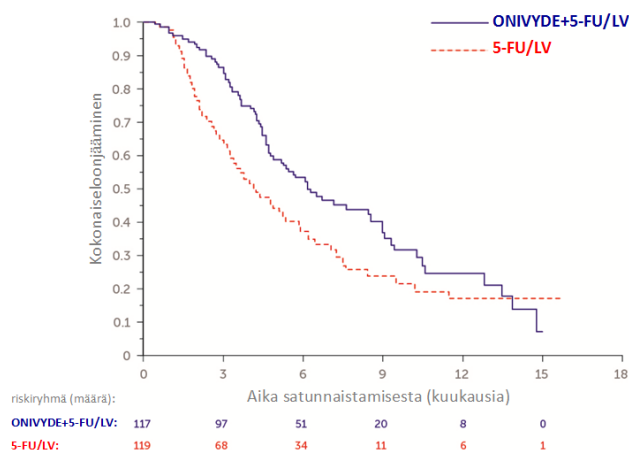
<sup>4</sup> Osittamaton log-rank-testi

<sup>5</sup> Perustuu normaaliin approksimointiin

<sup>6</sup> Fisherin eksakti testi

Lyhenteet: 5-FU/LV = 5-fluorourasiili/leukovoriini, CI = luottamusväli.

**Kuva 1 Kokonaiselossaolo**



ONIVYDE-valmisteen hyötyä ei ole osoitettu aiemmin ei-liposomaaliselle irinotekaanille altistuneille potilaille johtuen näiden potilaiden vähäisestä määrästä.

### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on luopunut vaatimuksesta toimittaa tulokset tutkimuksista koskien ONIVYDE-valmisteen käyttöä kaikissa lapsipotilaiden osajoukoissa haiman adenokarsinoman hoidossa (ks. kohta 4.2 pediatria käyttöä koskevien tietojen osalta).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Irinotekaanin liposomikapseloituminen pidentää verenkiertoa ja rajoittaa jakautumista verrattuna ei-liposomaaliseen irinotekaaniin.

Kokonaisirinotekaanin ja kokonais-SN-38:n plasmafarmakokinetiikat arvioitiin syöpäpotilailla, jotka saivat ONIVYDE-valmistettä ainoana lääkeaineena tai osana yhdistelmäkemoterapiaa 60–180 mg/m<sup>2</sup>:n annoksina. Kokonaisirinotekaanin ja SN-38-analyyttien farmakokineettiset parametrit, jotka seurasivat ONIVYDE-valmisteen antoa annoksella 80 mg/m<sup>2</sup>:n, on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5: Yhteenveto keskimääräisestä (±keskihajonta, SD) kokonaisirinotekaanista ja kokonais-SN-38:sta**

Analyytti	FK-parametrit	Yksikkö	ONIVYDE geometrisen keskiarvo (95 %:n CI) <sup>a</sup> 80 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Ei-liposomaalisen irinotekaanin keskiarvo (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n = 99) <sup>c</sup>
Kokonaisirinotekaani	AUC	h ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Puhdistuma (CL)	l/h/m <sup>2</sup>	0,087 (0,080–0,094)	13,0 (5,6)
	Tilavuus (V)	l/m <sup>2</sup>	2,6 (2,6–2,7)	138 (60,9)
	t <sub>1/2</sub> efektiivinen	h	20,8 (19,4–22,3)	6,07 (1,19)



Analyytti	FK-parametrit	Yksikkö	ONIVYDE geometrinen keskiarvo (95 %:n CI) <sup>a</sup> 80 mg/m <sup>2</sup> (n=353) <sup>b</sup>	Ei-liposomaalisen irinotekaanin keskiarvo (SD) 125 mg/m <sup>2</sup> (n = 99) <sup>c</sup>
Kokonais- 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> efektiivinen	h	40,9 (39,8–42,0)	11,7 (4,29)

SD = keskihajonta

AUC= plasmapitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (äärettömyyteen ekstrapoloituna

ONIVYDE-valmisteelle ja AUC24h ei-liposomaaliselle irinotekaanille)

C<sub>max</sub> = enimmäispitoisuus plasmassa

t<sub>1/2</sub> efektiivinen = efektiiviset puoliintumisajat

<sup>a</sup>Arvot on arvioitu populaatiofarmakokineettisistä analyysistä.

<sup>b</sup>N=353 tarkoittaa kaikkia tutkittavia, jotka on sisällytetty populaatiofarmakokineettiseen analyysiin

<sup>c</sup>Arvot on saatu julkaistuista tiedoista [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15.6.2006;12:3782-91]

### Jakautuminen

Liposomaalisen irinotekaanin suora mittaus osoittaa, että 95 % irinotekaanista säilyy liposomiin kapseloituneena verenkierrossa. Ei-liposomaalinen irinotekaani osoittaa suurta jakautumistilavuutta (138 l/m<sup>2</sup>). ONIVYDE-valmisteannoksen 80 mg/m<sup>2</sup> jakautumistilavuus oli 2,6 l/m<sup>2</sup>, mikä viittaa siihen, että ONIVYDE-valmiste rajoittuu suurelta osin vaskulaariseen nesteeseen.

ONIVYDE-valmisteen sitoutuminen plasman proteiineihin on erittäin vähäistä (<0,44 % ONIVYDE-valmisteen kokonaisirinotekaanista). Ei-liposomaalisen irinotekaanin sitoutuminen plasman proteiineihin on kohtalaista (30–68 %), ja SN-38 sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (arviolta 95 %).

### Biotransformaatio

Irinotekaani, joka vapautuu liposomikapseloitumisesta, seuraa samanlaista metabolista reittiä kuin ei-liposomaalisen irinotekaanin raportoitu reitti.

Karboksyylisteraasientsyymit toimivat välittäjänä, kun irinotekaani muuttuu metabolisesti aktiiviseksi SN-38-metaboliitiksi. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että irinotekaani, SN-38 ja toinen metaboliittinen aminopentaanikarboksylihappo (APC) eivät estä sytokromi P-450 -isoentsyymejä. SN-38 konjugoituu jälkepäin ensisijaisesti UDP-glukuronyylitransferaasientsyymillä UGT1A1 (UGT1A1) toimesta ja muodostaa glukuronidimetaboliitin. UGT1A1-aktiivisuus on vähentynyt yksilöillä, joilla on geneettisiä polymorfismeja (kuten UGT1A1\*28-polymorfismia), jotka johtavat vähentyneeseen entsyymiaktiivisuuteen. ONIVYDE-potilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä suoritettiin UGT1A1\*28:n genotyypin testaus osajoukolle, ja testissä analyysia säädettiin UGT1A1\*28-alleelille homotsygoottisille potilaille annetun pienemmän annoksen mukaan.

Testituloksia käyttäen analyysin mukaan homotsygoottisten potilaiden (N = 14) kokonais-SN-38:n keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus oli 1,06 ng/ml ja tälle alleelille ei-homotsygoottisten potilaiden (N = 244) kokonais-SN-38:n keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus oli 0,95 ng/ml.

### Eliminaatio

ONIVYDE-valmisteen ja ei-liposomaalisen irinotekaanin jakautumisominaisuuksia ihmisissä ei ole selvitetty täysin.

Ei-liposomaalista irinotekaania erittyy virtsaan 11–20 %, SN-38:aa <1 % ja SN-38 glukuronidia 3 %. Irinotekaanin ja sen metaboliittien (SN-38 ja SN-38 glukuronidi) kumulatiivinen erittyminen sappeen ja virtsaan 48 tunnin aikana irinotekaanin annon jälkeen kahdella potilaalla vaihteli noin 25 %:sta (100 mg/m<sup>2</sup>) 50 %:iin (300 mg/m<sup>2</sup>).

### Munuaisten toimintahäiriö

Farmakokineettistä tutkimusta potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö, ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievällä-tai kohtalaisella munuaisten toimintahäiriöllä ei ollut vaikutusta kokonais-SN-38-altistumiselle kehon pinta-alaan perustuvan säädön jälkeen. Analyysissä oli mukana 68 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten toimintahäiriö (CLcr 30–59 ml/min), 147 potilasta, joilla oli lievä munuaisten toimintahäiriö (CLcr 60–89 ml/min), ja 135 potilasta, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CLcr >90 ml/min). Vaikeaa munuaisten toimintahäiriötä (CLcr <30 ml/min) sairastavien potilaiden tiedot olivat riittämättömiä, jotta toimintahäiriön vaikutusta farmakokinetiikkaan olisi voitu arvioida (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Maksan toimintahäiriö

Farmakokineettistä tutkimusta potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö, ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä potilailla, joiden lähtötason kokonaisbilirubiinipitoisuus oli 1–2 mg/dl (n = 19), kokonais-SN-38:n keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet nousivat 37 % (vastaavasti 0,98 [95 % CI: 0,94–1,02] ja 1,29 [95 % CI: 1,11–1,5] ng/ml) verrattuna potilaisiin, joiden lähtötason bilirubiinipitoisuudet olivat < 1 mg/dl (n = 329). Kohonneilla ALAT/ASAT-pitoisuuksilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta SN-38:n kokonaispitoisuuksiin. Potilaista, joiden kokonaisbilirubiini on enemmän kuin 2 kertaa ULN, ei ole saatavilla tietoja.

### Muut erityisryhmät

#### *Ikä ja sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi potilaista, jotka olivat 28–87-vuotiaita ja joista 11 % oli ≥75-vuotiaita, viittaa siihen, että iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta irinotekaanille ja SN-38:lle altistumiseen.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi 196 miespotilaasta ja 157 naispotilaasta viittaa siihen, että sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta irinotekaanille ja SN-38:lle altistumiseen kehon pinta-alan mukaan säätämisen jälkeen.

#### *Etnisyys*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, että aasialaisilla on 56 % alhaisempi kokonaisirinotekaanin keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus (3,93 [95 % CI: 3,68–4,2] ja vastaavasti 1,74 [95 % CI: 1,58–1,93] mg/l) ja 8 % korkeampi kokonais-SN-38:n keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus (0,97 [95 % CI: 0,92–1,03] ja vastaavasti 1,05 [95 % CI: 0,98–1,11] ng/ml) kuin kaukasialaisilla.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

353 potilaan yhdistetyssä analyysissä korkeampaan plasman SN-38 C<sub>max</sub> -pitoisuuteen liittyi suurempi neutropenian todennäköisyys ja korkeampaan plasman kokonaisirinotekaanin C<sub>max</sub> -pitoisuuteen liittyi suurempi ripulin todennäköisyys.

ONIVYDE-valmisteen tehokkuutta osoittavassa kliinisessä tutkimuksessa plasman korkeammat altistumiset kokonaisirinotekaanille ja SN-38:lle ONIVYDE+5-FU/LV-hoitoryhmän potilailla liittyivät pidempään kokonaiselossaoloon ja etenemättömyysaikaan sekä korkeampaan objektiiviseen vasteeseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla toksisuuden kohde-elimiä olivat maha-suolikanava ja hematologinen järjestelmä. Vaikutusten vaikeusaste riippui annoksesta ja oli reversiibeli. NOAEL-taso (suurin merkittävää vastetta tuottamaton annos) rotilla ja koirilla, jotka saivat ONIVYDE-valmistetta 90 minuutin laskimoinfuusiona kerran kolmen viikon välein 18 viikon ajan, oli vähintään 180 mg/m<sup>2</sup>.

Koirilla tehdyissä farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa ONIVYDE-valmiste ei vaikuttanut kardiovaskulaarisiin, hemodynaamisiin, elektrokardiografisiin tai hengitysteihin liittyviin parametreihin annoksilla, jotka olivat korkeintaan 21 mg/kg (420 mg/m<sup>2</sup>). Rotilla tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa ei havaittu keskushermostoon liittyvään toksisuuteen viittaavia löydöksiä.

#### Genotoksisuus ja mahdolliset karsinogeenisuutta aiheuttavat ominaisuudet

ONIVYDE-valmistetta ei ole tutkittu genotoksisissa tutkimuksissa. Ei-liposomaalinen irinotekaani ja SN-38 olivat genotoksisia *in vitro* kromosomipoikkeavuustestissä CHO-soluilla ja *in vivo* -mikrotumatestissä hiirillä. Toiset tutkimukset irinotekaaniin ovat kuitenkin osoittaneet, että niillä ei ole mutageenistä potentiaalia Amesin testissä.

ONIVYDE-valmistetta ei ole tutkittu karsinogeenisuustutkimuksissa. Kun rottia hoidettiin ei-liposomaalisella irinotekaani kerran viikossa 13 viikon ajan 150 mg/m<sup>2</sup>:n enimmäisannoksella, hoitoon liittyviä kasvaimia ei ollut raportoitu 91 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Näissä olosuhteissa annoksen ja yhdistettyjen kohdunsarven endometriaalisten stroomapolyypien ja endometriaalisten stroomasarkoomien välillä oli merkittävä lineaarinen taipumus. Vaikutusmekanisminsa vuoksi irinotekaani on mahdollinen karsinogeeni.

#### Lisääntymistoksisuus

ONIVYDE-valmistetta ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa. Ei-liposomaalinen irinotekaani oli teratogeenista rotissa ja kaneissa annoksilla, jotka olivat ihmisen hoitoannosta pienempiä. Kun valmisteella hoidettiin rottia, näiden rottien ulkoisia epämuodostumia omaavilla poikasilla havaittiin hedelmällisyyden laskua. Tätä ei havaittu morfologisesti normaaleissa poikasissa. Raskaana olevien rottien istukan paino laski, jälkeläisten sikiöelinkelpoisuus heikkeni ja käytöspoikkeavuudet lisääntyivät. Ei-liposomaalinen irinotekaani aiheutti urosten sukuelinten surkastumista sekä rotilla että koirilla useiden päivittäisten 20 mg/kg:n ja 0,4 mg/kg:n annosten jälkeen. Nämä vaikutukset hävisivät, kun hoito lopetettiin.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Liposomeja muodostavat lipidit

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)  
kolesteroli  
N-(karbonyyli-metoksipolyetyleeniglykooli-2000)-1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfoetanoliamiini (MPEG-2000-DSPE)

#### Muut apuaineet

sakkaroosioktasulfaatti  
2- [ 4- (2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-yl] etaanisulfonihappo (HEPES-puskuri)  
natriumkloridi  
injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

ONIVYDE-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamaton injektiopullo

30 kuukautta.

#### Laimennuksen jälkeen

Laimennetun infuusionesteen, liuoksen, on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 15–25 °C:ssa enintään kuuden tunnin ajan ja jääkaapissa (2–8 °C) korkeintaan 24 tunnin ajan. Mikrobiologisista syistä valmiste olisi käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylitulppa ja alumiininen sinetti sekä irti napsautettava -korkki. Injektiopullo sisältää 10 ml konsentraattia.

Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

ONIVYDE on sytotoksinen lääkevalmiste, ja sitä on käsiteltävä varoen. Käsineiden, suojalasien ja suojavaatteiden käyttöä suositellaan, kun ONIVYDE-valmistetta käsitellään tai annetaan. Jos liuosta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi ja huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos liuosta joutuu limakalvoille, ne on huuhdeltava huolellisesti vedellä. Raskaana olevat hoitohenkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä ONIVYDE-lääkevalmistetta ottaen huomioon sen sytotoksisen luonteen.

#### Liuoksen käyttövalmiiksi saattaminen ja anto

ONIVYDE-valmiste toimitetaan steriilinä liposomaalisena dispersiona, jonka pitoisuus on 5 mg/ml, ja se täytyy laimentaa ennen antoa. Valmista liuos, jossa on oikea annos ONIVYDE-valmistetta laimennettuna lopulliseen 500 ml:n tilavuuteen: laimenna injektioon tarkoitettulla 5 %:n glukoosiliuoksella tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella. Sekoita laimennettu liuos varovasti kääntelemällä. Laimennettu liuos on väriltään kirkasta, hieman valkoista tai hieman opalisoivaa, eikä siinä näy hiukkasia.

ONIVYDE-valmiste on annettava ennen LV:tä, jonka jälkeen annetaan 5-FU:ta.

ONIVYDE-valmistetta ei saa antaa bolusinjektiona tai laimentamattomana liuoksena.

Aseptisia menetelmiä on noudatettava, kun infuusiota valmistellaan. ONIVYDE-valmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään ekstravasaatio, ja infuusiokohtaa on seurattava tulehduksen merkkien varalta. Jos ekstravasaatiota ilmenee, suositellaan kohdan huuhtelua steriilillä vedellä ja/tai injektioon tarkoitettulla 9 mg/ml:n (0,9 %:n) natriumkloridiliuoksella, minkä lisäksi suositellaan jään käyttöä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Ranska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1130/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. lokakuu 2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 14.1.2019**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla  
<http://www.ema.europa.eu>.