

**BEZEICHNUNG:** ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsdispersion

**QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine 10 ml Konzentrat-Durchstechflasche enthält 43 mg wasserfreies Irinotecan als freie Base (als Irinotecan-Sucrosofatsalz in pegylierter liposomaler Formulierung).

1 ml Konzentrat enthält 4,3 mg wasserfreies Irinotecan als freie Base (als Irinotecan-Sucrosofatsalz in pegylierter liposomaler Form).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Konzentrat enthält 0,144 mmol (3,31 mg) Natrium. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**HILFSSTOFFE\*:** Vesikelbildende Lipide: Colfoscerilstearat (DSPC), Cholesterol,  $\alpha$ -{2-[1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phosphooxy]ethylcarbamoyl}- $\omega$ -methoxypoly(oxyethylen)-2000 (MPEG-2000-DSPE)

Sonstige Bestandteile: Sucrosofat, 2-[4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethansulfonsäure (HEPES Puffer), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

**ANWENDUNGSGEBIETE:** Zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist.

**DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG\*:** ONIVYDE pegylated liposomal (Irinotecan) darf Patienten nur durch Angehörige der Gesundheitsberufe, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben, verschrieben und verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis und das empfohlene Behandlungsschema von ONIVYDE pegylated liposomal sind 70 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 90 Minuten, gefolgt von LV 400 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 30 Minuten und danach 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> intravenös über 46 Stunden in Abständen von 2 Wochen. ONIVYDE pegylated liposomal darf nicht als einziger Wirkstoff verabreicht werden. Eine reduzierte Anfangsdosis von ONIVYDE pegylated liposomal (Irinotecan) von 50 mg/m<sup>2</sup> sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die Träger der UGT1A1\*28-Variante (UGT1A1\*28-Allel-Homozygot) sind. Eine Dosissteigerung von ONIVYDE pegylated liposomal auf 70 mg/m<sup>2</sup> sollte bei Verträglichkeit für nachfolgende Zyklen in Erwägung gezogen werden.

Dosisanpassungen werden zur Behandlung von Toxizitäten Grad 3 oder 4 empfohlen, die im Zusammenhang mit ONIVYDE pegylated liposomal stehen.

**GEGENANZEIGEN:** Schwere Überempfindlichkeit gegen Irinotecan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Anamnese. Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

**WARNHINWEISE\*:** ONIVYDE pegylated liposomal entspricht nicht anderen nicht-liposomalen Irinotecan-Formulierungen. Die unterschiedlichen Formulierungen sind nicht gegeneinander austauschbar.

Myelosuppression/Neutropenie: Während der Behandlung mit ONIVYDE pegylated liposomal sollte das große Blutbild überwacht werden. Patienten sollte das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber bekannt sein. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl ≤ 1.000 Zellen/mm<sup>3</sup>) sollte dringend im Krankenhaus mit intravenösen Breitbandantibiotika behandelt werden. Bei Patienten mit schweren hämatologischen Ereignissen wird eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch empfohlen. Bei Patienten mit schwerem Knochenmarkversagen darf ONIVYDE pegylated liposomal nicht angewendet werden.

Immunsuppressive Wirkungen und Impfstoffe: Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen bzw. attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die aufgrund chemotherapeutischer Arzneimittel wie ONIVYDE pegylated liposomal abwehrgeschwächt sind, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Im Vergleich zu weißen (kaukasischen) Patienten unterliegen asiatische Patienten einem höheren Risiko für schwere und febrile Neutropenie. Personen, die für das UGT1A1\*28-Allel homozygot sind (Genotyp 7/7), unterliegen einem erhöhten Risiko für Neutropenie.

Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Induktoren, starken CYP3A4-Inhibitoren oder mit starken UGT1A1-Inhibitoren: ONIVYDE pegylated liposomal sollte nicht zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren (wie etwa Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin), Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut) oder mit starken Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 (z. B. Grapefruitsaft, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Lopinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Voriconazol) oder mit starken UGT1A1-Inhibitoren angewendet werden, es sei denn, es bestehen keine therapeutischen Alternativen. Starke CYP3A4-Inhibitoren sollten mindestens 1 Woche vor Beginn der ONIVYDE pegylated liposomal-Therapie abgesetzt werden.

Diarrhoe: Bei Patienten mit früh einsetzender Diarrhoe (≤ 24 Stunden nach Anwendung von ONIVYDE pegylated liposomal) sollte eine prophylaktische oder therapeutische Atropin-Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn diese nicht kontraindiziert ist. Patienten sollten auf das Risiko einer spät einsetzenden Diarrhoe (> 24 Stunden nach Anwendung) hingewiesen werden. Diese kann entkräftend und in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Hält die Diarrhoe trotz Einnahme von Loperamid mehr als 24 Stunden an, werden zusätzlich orale Antibiotika empfohlen (z. B. Fluorchinolone für 7 Tage). Die Behandlung mit ONIVYDE pegylated liposomal sollte ausgesetzt werden, bis sich die Diarrhoe auf ≤ Grad 1 (2-3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt. ONIVYDE pegylated liposomal darf nicht an Patienten mit Darmobstruktion und chronisch entzündlicher Darmerkrankung verabreicht werden, solange die Probleme nicht abgeklungen sind.

Cholinerge Reaktion: Früh einsetzende Diarrhoe kann von cholinergen Symptomen begleitet sein, wie etwa Rhinitis, erhöhte Speichelbildung, Hitzegefühl, Diaphoresis, Bradykardie, Miosis und Hyperperistaltik. Bei cholinergen Symptomen sollte Atropin angewendet werden.

Akute Infusionsreaktionen und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion: ONIVYDE pegylated liposomal sollte im Falle schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen abgesetzt werden.

Vorherige Whipple-Operation: Erhöhtes Risiko für schwere Infektionen. Die Patienten sollten auf Zeichen einer Infektion überwacht werden.

Gefäßerkrankungen: ONIVYDE pegylated liposomal wurde mit thromboembolischen Ereignissen, wie zum Beispiel Lungenembolie, Venenthrombose und arterielle Thromboembolie assoziiert. Eine umfassende Anamnese ist erforderlich, um Patienten mit multiplen Risikofaktoren zusätzlich zu der zugrunde liegenden Neoplasie zu identifizieren. Patienten sollen über die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie informiert werden und angewiesen werden, sofort den behandelnden Arzt oder das medizinische Fachpersonal aufzusuchen, sobald derartige Anzeichen oder Symptome auftreten.

Lungentoxizität: Bei Patienten, die eine Behandlung mit nicht-liposomalem Irinotecan erhielten, wurden tödlich verlaufene Ereignisse ähnlich einer interstitiellen Lungenerkrankung beobachtet. Patienten mit Risikofaktoren (eine vorbestehende Lungenkrankheit, die Einnahme pneumotoxischer Arzneimittel, Behandlung mit Kolonie-stimulierenden Faktoren oder eine vorangegangene Strahlentherapie) sollten vor und während der Behandlung mit ONIVYDE pegylated liposomal engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden. Bei Dyspnoe, Husten und Fieber, sowohl neu als auch progredient, sollte die Behandlung mit ONIVYDE pegylated liposomal sofort unterbrochen und die diagnostische Beurteilung abgewartet werden. Bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung ist ONIVYDE pegylated liposomal abzusetzen.

Leberfunktionsstörung: Patienten mit Hyperbilirubinämie hatten höhere Konzentrationen von SN-38 gesamt und daher ist das Risiko für Neutropenie erhöht. Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes sollten bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin von 1,0-2,0 mg/dl durchgeführt werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 2-Fache des oberen Limits des Normalwertes [ULN]; Transaminasen > 5-Fache des ULN) ist Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung: Nicht untersucht.

Untergewichtige Patienten (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>): Vorsicht ist geboten.

Sonstige Bestandteile: Jeder ml ONIVYDE pegylated liposomal enthält 0,144 mmol (3,31 mg) Natrium.

**WECHSELWIRKUNGEN\*:** Vorsichtsmaßnahmen: Die gleichzeitige Anwendung von ONIVYDE pegylated liposomal und CYP3A4-Induktoren kann die systemische Exposition von ONIVYDE pegylated liposomal senken. Die gleichzeitige Gabe von ONIVYDE pegylated liposomal mit Inhibitoren von CYP3A4 und Inhibitoren von UGT1A1 (z. B. Atazanavir, Gemfibrozil, Indinavir, Regorafenib) kann die systemische Exposition von ONIVYDE pegylated liposomal erhöhen.

#### **FERTILITÄT\***

**SCHWANGERSCHAFT:** Nicht empfohlen.

**STILLZEIT\*:** Kontraindiziert.

**Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen:** Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und 1 Monat nach der Behandlung mit ONIVYDE pegylated liposomal eine zuverlässige

Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten während und 4 Monate nach der Behandlung mit ONIVYDE pegylated liposomal Kondome benutzen.

**AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN\*:** Vorsicht während der Behandlung.

**NEBENWIRKUNGEN\*:** *Sehr häufig:* Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Dehydratation, Appetitmangel, Schwindelgefühl, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Stomatitis, Alopezie, Fieber, peripheres Ödem, Schleimhautentzündung, Ermüdung, Asthenie, Gewichtsabnahme.

*Häufig:* Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie, febrile Neutropenie, Gastroenteritis, orale Candidose, Lymphopenie, Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Schlaflosigkeit, Cholinerges Syndrom, Geschmacksstörung, Hypotonie, Lungenembolie, Embolie, tiefe Beinvenenthrombose, Dyspnoe, Dysphonie, Kolitis, Hämorrhoiden, Hypoalbuminämie, akutes Nierenversagen, Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion, Ödem, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT), erhöhte Aspartataminotransferase (AST), International normalized ratio (INR) erhöht.

*Gelegentlich:* Biliärsepsis, Überempfindlichkeit, Thrombose, Hypoxie, Ösophagitis, Proktitis, Makulo-papulöser Ausschlag, Nagelverfärbung.

#### **ÜBERDOSIERUNG\***

**EIGENSCHAFTEN\*:** Der Wirkstoff von ONIVYDE pegylated liposomal ist Irinotecan (Topoisomerase-I-Inhibitor), das in einem Liposom oder Vehikel mit Lipiddoppelschicht verkapselt ist. Irinotecan ist ein Camptothecin-Derivat. Camptothecine sind spezifische Inhibitoren des Enzyms DNA-Topoisomerase-I. Irinotecan und sein aktiver Metabolit SN-38 binden reversibel an den Topoisomerase-I-DNA-Komplex und induzieren Einzelstrang-DNA-Brüche, die die Replikationsgabel der DNA blockieren und für die Cytotoxizität verantwortlich sind. Irinotecan wird durch Carboxylesterase zu SN-38 metabolisiert. SN-38 hemmt ca. tausendmal stärker als Irinotecan eine aus menschlichen und Nagetier-Tumorzelllinien gereinigte Topoisomerase I.

**PACKUNGSGRÖßEN\*:** Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat.

**WIRKSTOFFGRUPPE\*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX19

**NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex Frankreich. [www.servier.com](http://www.servier.com)

**Örtlicher Vertreter Österreich:** Servier Austria GmbH, Tel: +43 (1) 524 39 99

EU-Zulassungsnummer: EU/1/16/1130/001

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig.

**\* Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand August 2020**