

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ONIVYDE 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 10 ml Konzentrat-Durchstechflasche enthält das Äquivalent von 50 mg Irinotecanhydrochlorid \times 3 H₂O (als Irinotecan Sucrosulfat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 43 mg Irinotecan.

1 ml Konzentrat enthält das Äquivalent von 5 mg Irinotecanhydrochlorid \times 3 H₂O (als Irinotecan Sucrosulfat-Salz in pegylierter liposomaler Formulierung) entsprechend 4,3 mg Irinotecan.

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.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weiß bis leicht gelbliche, undurchsichtige isotonische liposomale Dispersion.

Das Konzentrat besitzt einen pH-Wert von 7,2 und eine Osmolalität von 295 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

ONIVYDE (liposomales Irinotecan) darf Patienten nur durch Angehörige der Gesundheitsberufe, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben, verschrieben und verabreicht werden.

ONIVYDE (liposomales Irinotecan) entspricht nicht den nicht-liposomalen Irinotecan-Formulierungen. Die unterschiedlichen Formulierungen sollten nicht gegeneinander ausgetauscht werden.

Dosierung

ONIVYDE, Leucovorin und 5-Fluorouracil sollten sequentiell verabreicht werden. Die empfohlene Dosis und das empfohlene Behandlungsschema von ONIVYDE sind 80 mg/m² intravenös über 90 Minuten, gefolgt von LV 400 mg/m² intravenös über 30 Minuten und danach 5-FU 2.400 mg/m² intravenös über 46 Stunden in Abständen von 2 Wochen. ONIVYDE darf nicht als einziger Wirkstoff verabreicht werden.

Eine reduzierte Anfangsdosis von ONIVYDE (liposomales Irinotecan) von 60 mg/m² sollte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die Träger der UGT1A1*28-Variante ((UGT1A1*28-Allel-Homozygot) sind (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Eine Dosissteigerung von ONIVYDE auf 80 mg/m² sollte bei Verträglichkeit für nachfolgende Zyklen in Erwägung gezogen werden.

Prämedikation

Es wird empfohlen, Patienten eine Prämedikation mit Standard Dosen von Dexamethason (oder einem gleichwertigen Kortikosteroid) in Kombination mit einem 5-HT₃-Antagonisten (oder einem anderen Antiemetikum) mindestens 30 Minuten vor der ONIVYDE-Infusion zu verabreichen.

Dosisanpassungen

Alle Dosisanpassungen sollten auf der schwerwiegendsten vorhergehenden Toxizität beruhen. Für die LV-Dosis ist keine Anpassung erforderlich. Für Toxizitäten Grad 1 und 2 werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Dosisanpassungen, wie in Tabelle 1 und 2 gezeigt, werden zur Behandlung von Toxizitäten Grad 3 oder 4 empfohlen, die im Zusammenhang mit ONIVYDE stehen. Für Patienten, die die Behandlung mit 60 mg/m² ONIVYDE beginnen und die Dosis nicht auf 80 mg/m² steigern, wird eine erste Reduktion der Dosis auf 50 mg/m² und eine zweite Reduktion der Dosis auf 40 mg/m² empfohlen. Patienten, die eine weitere Dosisreduktion benötigen, sollten die Behandlung abbrechen.

Bei Patienten, die Träger der UGT1A1*28-Variante sind und bei denen im ersten Therapiezyklus (reduzierte Dosis von 60 mg/m²) keine Toxizitäten durch das Arzneimittel aufgetreten sind, kann die ONIVYDE-Dosis in nachfolgenden Zyklen je nach individueller Patientenverträglichkeit auf eine Dosis von insgesamt 80 mg/m² gesteigert werden.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigung der Leber

Es wurde keine spezifische Studie bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber im Zusammenhang mit ONIVYDE durchgeführt. Die Anwendung von ONIVYDE sollte bei Patienten mit einem Bilirubinspiegel von > 2,0 mg/dl oder einem Anstieg der Aspartataminotransferase-(AST) und Alaninaminotransferasespiegel (ALT) um ein > 2,5-Faches des oberen Limits des Normalwertes (ULN) bzw. ein > 5-Faches des oberen Limits des Normalwertes (ULN) bei Vorliegen von Lebermetastasen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Empfohlene Dosisänderungen für ONIVYDE+5-FU/LV bei Grad 3–4 Toxizitäten für Patienten, die für UGT1A1*28 nicht homozygot sind

Toxizitätsgrad (Wert) gemäß NCI CTCAE v 4.0 ¹	Anpassung von ONIVYDE/5-FU (für Patienten, die für UGT1A1*28 nicht homozygot sind)	
Hämatologische Toxizitäten		
Neutropenie	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn die absolute Neutrophilenzahl \geq 1.500/mm ³ beträgt.	
Grad 3 oder Grad 4 (< 1000/mm³) oder neutropenisches Fieber	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m ²).
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um zusätzliche 25 % (1.350 mg/m ²).
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch
Thrombozytopenie	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn die Thrombozytenzahl \geq 100.000/mm ³ beträgt.	
Leukopenie	Dosisanpassungen bei Leukopenie und Thrombozytopenie basieren auf der NCI CTCAE-Toxizitätsskala und sind den vorstehenden Empfehlungen für Neutropenie gleich.	
Nicht-hämatologische Toxizitäten²		
Diarrhoe	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Diarrhoe auf \leq Grad 1 (2–3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt.	
Grad 2	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Diarrhoe auf \leq Grad 1 (2–3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt.	
Grad 3 oder 4	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m ²).
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um zusätzliche 25 % (1.350 mg/m ²).
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch

Fortsetzung auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 1

Toxizitätsgrad (Wert) gemäß NCI CTCAE v 4.0 ¹	Anpassung von ONIVYDE/5-FU (für Patienten, die für UGT1A1*28 nicht homozygot sind)	
Übelkeit/Erbrechen	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich Übelkeit/Erbrechen auf ≤ Grad 1 oder auf die Ausgangswerte einpendeln.	
Grad 3 oder 4 (trotz antiemetischer Therapie)	Erstes Auftreten	Optimieren der antiemetischen Therapie Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m ²
	Zweites Auftreten	Optimieren der antiemetischen Therapie Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m ²
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch
Leber-, Nieren-, Atemwegs- oder sonstige² Toxizitäten Grad 3 oder 4	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich die Nebenwirkungen auf ≤ Grad 1 einpendeln.	
	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 60 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um 25 % (1.800 mg/m ²).
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m ² Reduzieren der 5-FU-Dosis um zusätzliche 25 % (1.350 mg/m ²).
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch
Anaphylaktische Reaktion	Erstes Auftreten	Behandlungsabbruch

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des Nationalen Krebsinstituts)

² Schließt Asthenie und Anorexie aus; Asthenie und Anorexie Grad 3 erfordern keine Dosisanpassung.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisänderungen für ONIVYDE+5-FU/LV bei Grad 3–4 Toxizitäten für Patienten, die für UGT1A1*28 homozygot sind

Toxizitätsgrad (Wert) gemäß NCI CTCAE v 4.0 ¹	Anpassung von ONIVYDE/5-FU (für Patienten, die für UGT1A1*28 homozygot sind ohne vorherige Erhöhung auf 80 mg/m ²)	
Nebenwirkungen² Grad 3 oder 4	Ein neuer Therapiezyklus sollte erst beginnen, wenn sich das unerwünschte Ereignis auf ≤ Grad 1 einpendelt.	
	Erstes Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 50 mg/m ² Dosisanpassung für 5-FU gemäß Tabelle 1
	Zweites Auftreten	Reduzieren der ONIVYDE-Dosis auf 40 mg/m ² Dosisanpassung für 5-FU gemäß Tabelle 1
	Drittes Auftreten	Behandlungsabbruch

¹ NCI CTCAE v 4.0 = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen des Nationalen Krebsinstituts)

² Schließt Asthenie und Anorexie aus; Asthenie und Anorexie Grad 3 erfordern keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es wurde keine spezifische Studie bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung im Zusammenhang mit ONIVYDE durchgeführt. Eine Dosisanpassung wird bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

ONIVYDE wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CL_{Cr} < 30 ml/min) empfohlen.

Ältere Patienten

41 % der Patienten, die im klinischen Studienprogramm mit ONIVYDE behandelt wur-

den, waren 65 Jahre alt oder älter. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ONIVYDE bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≤ 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

ONIVYDE ist nur zur intravenösen Anwendung. Das Konzentrat muss vor Anwendung verdünnt und in einer einzigen intravenösen Infusion über 90 Minuten verabreicht werden. Ausführliche Informationen siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

ONIVYDE ist ein cytotoxisches Arzneimittel. Das Tragen von Handschuhen, Schutzbrille und Schutzkleidung wird bei der Handhabung oder Anwendung von ONIVYDE empfohlen. Schwangere Mitarbeiter sollten ONIVYDE nicht handhaben.

4.3 Gegenanzeigen

Schwere Überempfindlichkeit gegen Irinotecan oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Anamnese.

Stillen (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

ONIVYDE ist eine liposomale Formulierung von Irinotecan mit anderen pharmakokinetischen Eigenschaften als nicht-liposomales Irinotecan. Die Dosiskonzentration und -stärke unterscheiden sich von nicht-liposomalem Irinotecan.

ONIVYDE entspricht anderen nicht-liposomalen Irinotecan-Formulierungen nicht. Die unterschiedlichen Formulierungen sind nicht gegeneinander austauschbar.

Bei der begrenzten Anzahl an Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber nicht-liposomalem Irinotecan wurde der Nutzen von ONIVYDE nicht nachgewiesen.

Myelosuppression/Neutropenie

Während der Behandlung mit ONIVYDE sollte das große Blutbild überwacht werden. Patienten sollte das Risiko einer Neutropenie und die Bedeutung von Fieber bekannt sein. Die mediane Zeit bis zum Nadir für Neutropenie ab Grad 3 beträgt 23 (Bereich: 8–104) Tage nach der ersten Dosis der Behandlung mit ONIVYDE. Eine febrile Neutropenie (Körpertemperatur > 38 °C und Neutrophilenzahl ≤ 1.000 Zellen/mm³) sollte dringend im Krankenhaus mit intravenösen Breitbandantibiotika behandelt werden. Die Gabe von ONIVYDE sollte ausgesetzt werden, wenn neutropenisches Fieber auftritt oder die absolute Neutrophilenzahl unter 1.500/mm³ fällt. Bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas wurde unter ONIVYDE Sepsis mit neutropenischem Fieber und anschließendem septischem Schock mit letalem Ausgang beobachtet.

Bei Patienten mit schweren hämatologischen Ereignissen wird eine Dosisreduktion

oder ein Behandlungsabbruch empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerem Knochenmarksversagen darf ONIVYDE nicht angewendet werden.

Eine Strahlentherapie im Bauchbereich in der Anamnese erhöht das Risiko einer schweren Neutropenie und febrilen Neutropenie nach der Behandlung mit ONIVYDE. Eine engmaschige Überwachung des Blutbildes wird empfohlen. Bei Patienten mit Strahlentherapie im Bauchbereich in der Anamnese sollte die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die während der Anwendung von ONIVYDE gleichzeitig eine Strahlentherapie erhalten, sollte Vorsicht geboten sein.

Patienten mit mangelhafter Glukuronidierung von Bilirubin, zum Beispiel bei Gilbert Syndrom, unterliegen bei einer Behandlung mit ONIVYDE möglicherweise einem größeren Risiko für eine Myelosuppression.

Im Vergleich zu weißen Patienten unterliegen asiatische Patienten einem höheren Risiko für schwere und febrile Neutropenie nach der Behandlung mit ONIVYDE+5-FU/LV (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Immunsuppressive Wirkungen und Impfstoffe

Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen bzw. attenuierten Lebendimpfstoffen bei Patienten, die aufgrund chemotherapeutischer Arzneimittel wie ONIVYDE abwehrgeschwächt sind, kann zu schwerwiegenden oder tödlichen Infektionen führen. Von einer Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte daher abgesehen werden. Totimpfstoffe oder inaktive Impfstoffe dürfen verabreicht werden. Die Reaktion auf solche Impfstoffe kann jedoch vermindert sein.

Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Induktoren

ONIVYDE sollte nicht zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren, wie etwa Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin), Rifampin, Rifabutin und Johanniskraut angewendet werden, es sei denn, es bestehen keine therapeutischen Alternativen. Die geeignete Anfangsdosis für Patienten, die diese Antikonvulsiva oder andere starke Induktoren einnehmen, wurde nicht festgelegt. Es sollte in Erwägung gezogen werden, diese Mittel mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit ONIVYDE durch Therapien zu ersetzen, die keine Induktion des Enzyms bewirken (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen mit starken CYP3A4-Inhibitoren oder mit starken UGT1A1-Inhibitoren

ONIVYDE sollte nicht zusammen mit starken Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 (z. B. Grapefruitsaft, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Lopinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Voriconazol) angewendet werden. Starke CYP3A4-Inhibitoren sollten mindestens 1 Woche vor Beginn der ONIVYDE-Therapie abgesetzt werden.

ONIVYDE sollte nicht zusammen mit starken UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Gemfibrozil, Indinavir) angewendet werden,

es sei denn, es bestehen keine therapeutischen Alternativen.

Diarrhoe

Diarrhoe kann früh (\leq 24 Stunden nach Anwendung von ONIVYDE) oder spät ($>$ 24 Stunden nach Anwendung) einsetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit früh einsetzender Diarrhoe 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 hingewiesen werden. Diese kann entkräftend und in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein, da ein dauerhaft lockerer oder wässriger Stuhlgang zu Dehydration, Elektrolytstörungen, Kolitis, gastrointestinaler Ulzeration, Infektion oder Sepsis führen kann.

Sobald der erste flüssige Stuhlgang auftritt, sollte der Patient große Mengen elektrolythaltiger Getränke zu sich nehmen. Die Patienten sollten für die Behandlung spät einsetzender Diarrhoe Loperamid (oder ein vergleichbares Mittel) vorrätig haben. Loperamid ist einzunehmen, sobald ein lockerer oder ein Stuhl mit mangelhafter Konsistenz auftritt bzw. sobald die Darmentleerung häufiger als normalerweise üblich stattfindet. Die Behandlung mit Loperamid wird fortgesetzt, bis der Patient mindestens 12 Stunden lang frei von Diarrhoe ist.

Hält die Diarrhoe trotz Einnahme von Loperamid mehr als 24 Stunden an, werden zusätzlich orale Antibiotika empfohlen (z. B. Fluorchinolone für 7 Tage). Loperamid darf aufgrund des Risikos eines paralytischen Ileus nicht länger als 48 Stunden durchgehend eingenommen werden. Hält die Diarrhoe länger als 48 Stunden an, ist Loperamid abzusetzen. Der Elektrolytspiegel muss überwacht und ausgeglichen werden, die Behandlung mit Antibiotika ist bis zum Abklingen der Begleitsymptome fortzusetzen. Die Behandlung mit ONIVYDE sollte ausgesetzt werden, bis sich die Diarrhoe auf \leq Grad 1 (2–3 Stühle/Tag mehr im Vergleich zur Häufigkeit vor Behandlungsbeginn) einpendelt. ONIVYDE darf nicht an Patienten mit Darmobstruktion und chronisch entzündlicher Darmerkrankung verabreicht werden, solange die Probleme nicht abgeklungen sind.

Bei Diarrhoe Grad 3 oder 4 sollte die nachfolgende ONIVYDE-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Cholinerge Reaktionen

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

Bei Patienten, die mit ONIVYDE behandelt wurden, wurde über akute Infusionsreaktionen, vor allem Ausschlag, Urtikaria, Periorbitalödem oder Pruritus, berichtet. Neue Ereignisse (alle Grad 1 oder 2) traten im Allgemeinen früh während der Behandlung mit ONIVYDE auf. Nur 2 von 10 Patienten wiesen unerwünschte Ereignisse nach der

fünften Dosis auf. Es können Übersensibilitätsreaktionen, einschließlich akuter Infusionsreaktionen, auftreten. ONIVYDE sollte im Falle schwerer Übersensibilitätsreaktionen abgesetzt werden.

Vorherige Whipple-Operation

Patienten mit einer Whipple-Operation in der Anamnese unterliegen einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen nach Anwendung von ONIVYDE in Kombination mit 5-FU und Leucovorin (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Zeichen einer Infektion überwacht werden.

Lungentoxizität

Bei Patienten, die eine Behandlung mit nicht-liposomalem Irinotecan erhielten, wurden tödlich verlaufene Ereignisse ähnlich einer interstitiellen Lungenerkrankung beobachtet. In klinischen Studien wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit ONIVYDE keine Ereignisse ähnlich einer interstitiellen Lungenerkrankung berichtet. Risikofaktoren sind unter anderem eine vorbestehende Lungenkrankheit, die Einnahme pneumotoxischer Arzneimittel, Behandlung mit Kolonie-stimulierenden Faktoren oder eine vorangegangene Strahlentherapie. Patienten mit Risikofaktoren sollten vor und während der Behandlung mit ONIVYDE engmaschig auf respiratorische Symptome überwacht werden. In einer klinischen Studie mit Irinotecan zeigte ein Röntgenthorax bei einem kleinen Anteil von Patienten ein retikulonoduläres Muster. Bei Dyspnoe, Husten und Fieber, sowohl neu als auch progressiv, sollte die Behandlung mit ONIVYDE sofort unterbrochen und die diagnostische Beurteilung abgewartet werden. Bei Patienten mit bestätigter Diagnose einer interstitiellen Lungenerkrankung ist ONIVYDE abzusetzen.

Beeinträchtigung der Leber

Patienten mit Hyperbilirubinämie hatten höhere Konzentrationen von SN-38 gesamt (siehe Abschnitt 5.2), 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 Beeinträchtigung der Leber (Bilirubin $>$ 2-Fache des oberen Limits des Normalwertes [ULN]; Transaminasen $>$ 5-Fache des ULN) ist Vorsicht geboten. Vorsicht ist geboten, wenn ONIVYDE in Kombination mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln gegeben wird, besonders bei vorbestehender Beeinträchtigung der Leber.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Die Anwendung von ONIVYDE bei Patienten mit erheblicher Nierenfunktionsbeeinträchtigung wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Untergewichtige Patienten (Körpermassenindex $<$ 18,5 kg/m²)

In der klinischen Studie, die ONIVYDE+5-FU/LV bewertete, traten bei 5 von 8 untergewichtigen Patienten Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 auf, in den meisten Fällen Myelosuppression, wobei 7 von 8 Patienten eine Dosisänderung, wie etwa eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder eine Dosisunterbrechung, benötigten.

Bei der Anwendung von ONIVYDE bei Patienten mit einem Körpermassenindex < 18,5 kg/m² ist Vorsicht geboten.

Sonstige Bestandteile

Jeder ml ONIVYDE enthält 0,144 mmol (3,31 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Informationen zu den Arzneimittelwechselwirkungen mit ONIVYDE beruhen auf der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur zu nicht-liposomalem Irinotecan.

Die Anwendung von ONIVYDE beeinflussende Wechselwirkungen

Starke CYP3A4-Induktoren

Patienten, die gleichzeitig nicht-liposomales Irinotecan und Antikonvulsiva wie Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin erhalten, die eine Induktion des Enzyms CYP3A4 bewirken, weisen eine wesentlich geringere Exposition gegenüber Irinotecan (Senkung der AUC um 12 % bei Johanniskraut, 57 % bis 79 % bei Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) und SN-38 (Senkung der AUC um 42 % bei Johanniskraut, 36 % bis 92 % bei Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) auf. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von ONIVYDE und CYP3A4-Induktoren die systemische Exposition von ONIVYDE senken.

Starke CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitoren

Patienten, die gleichzeitig nicht-liposomales Irinotecan und Ketoconazol, einen CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitor, erhalten, haben eine um 109 % erhöhte Exposition gegenüber SN-38. Daher kann die gleichzeitige Gabe von ONIVYDE mit anderen Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Grapefruitsaft, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Lopinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Voriconazol) die systemische Exposition gegenüber ONIVYDE erhöhen. Auf Grundlage der Arzneimittelwechselwirkung zwischen nicht-liposomalem Irinotecan und Ketoconazol kann die gleichzeitige Gabe von ONIVYDE mit anderen Inhibitoren von UGT1A1 (z. B. Atazanavir, Gemfibrozil, Indinavir) die systemische Exposition von ONIVYDE ebenfalls erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von ONIVYDE+5-FU/LV verändert – beruhend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse – die Pharmakokinetik von ONIVYDE nicht.

Es sind keine Wechselwirkungen von ONIVYDE (liposomales Irinotecan) mit weiteren Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und 1 Monat nach der Behandlung mit ONIVYDE eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer sollten während und 4 Monate nach der Behandlung mit ONIVYDE Kondome benutzen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von ONIVYDE bei Schwangeren vor. ONIVYDE kann den Fetus schädigen, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Der Hauptwirkstoff Irinotecan wirkt bei Tieren nachweislich embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund der Daten aus diesen Tierstudien sowie aufgrund des Wirkmechanismus von Irinotecan sollte ONIVYDE nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unerlässlich. Wenn ONIVYDE während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung schwanger wird, sollte die Patientin über die potenzielle Gefährdung des Fetus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob ONIVYDE oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Aufgrund des Potenzials für schwere Nebenwirkungen von ONIVYDE bei gestillten Kindern ist ONIVYDE während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patientinnen sollten bis einen Monat nach der letzten Dosis nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von ONIVYDE auf die menschliche Fertilität vor. Nicht-liposomales Irinotecan führte nach mehrfachen täglichen Dosen bei Tieren nachweislich zu einer Atrophie der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ONIVYDE hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Während der Behandlung sollten Patienten nur unter Beachtung aller Vorsichtsmaßnahmen Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die folgenden Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Anwendung von ONIVYDE stehen, wurden bei 264 Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas berichtet, von denen 147 eine

ONIVYDE-Monotherapie (120 mg/m²) und 117 ONIVYDE (80 mg/m²) in Kombination mit 5-FU/LV erhalten hatten.

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 20 %) von ONIVYDE+5-FU/LV waren: Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Appetitmangel, Neutropenie, Ermüdung, Asthenie, Anämie, Stomatitis und Fieber. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (≥ 2 %) der Behandlung mit ONIVYDE waren Diarrhoe, Erbrechen, febrile Neutropenie, Übelkeit, Fieber, Sepsis, Dehydratation, septischer Schock, Pneumonie, akutes Nierenversagen und Thrombozytopenie.

Die Raten der Nebenwirkungen, die zu einem permanenten Abbruch führten, lagen für den ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm bei 11 % und für den Monotherapiestudienarm bei 12 %.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zu einem permanenten Abbruch führten, waren für den ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm Infektion und Diarrhoe und für den Monotherapiestudienarm Erbrechen und Diarrhoe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit ONIVYDE auftreten können, sind im Folgenden zusammengefasst und nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt (Tabelle 3). Innerhalb jeder Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien der Nebenwirkungen werden in folgende Kategorien eingeteilt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)**.

Siehe Tabelle 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in der klinischen Studie NAPOLI-1 beobachtet:

Myelosuppression

Myelosuppression (Neutropenie/Leukopenie, Thrombozytopenie und Anämie) trat im ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm häufiger als im 5-FU/LV-Kontrollarm auf.

Neutropenie/Leukopenie

Neutropenie/Leukopenie gehörten zu den wichtigsten beobachteten hämatologischen

Tabelle 3: Nebenwirkungen aus der klinischen Studie NAPOLI 1 im Zusammenhang mit der Behandlung mit ONIVYDE

MedDRA*-Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkung**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Septischer Schock, Sepsis, Pneumonie, febrile Neutropenie, Gastroenteritis, orale Candidose Gelegentlich: Biliäresepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie Häufig: Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Dehydratation, Appetitmangel Häufig: Hypoglykämie, Hyponatriämie, Hypophosphatämie

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 3

MedDRA*- Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkung**
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Schwindelgefühl Häufig: Cholinerges Syndrom, Geschmacksstörung
Herzerkrankungen	Häufig: Hypotonie
Gefäßerkrankungen	Häufig: Lungenembolie, Embolie, tiefe Beinvenenthrombose Gelegentlich: Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Dyspnoe, Dysphonie Gelegentlich: Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Stomatitis Häufig: Kolitis, Hämorrhoiden Gelegentlich: Ösophagitis, Proktitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Hypoalbuminämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig: Alopezie Gelegentlich: Makulo-papulöser Ausschlag, Nagelverfärbung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig: Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Fieber, peripheres Ödem, Schleimhautentzündung, Ermüdung, Asthenie Häufig: Reaktion im Zusammenhang mit der Infusion, Ödem
Untersuchungen	Sehr häufig: Gewichtsverminderung Häufig: Erhöhtes Bilirubin, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, International normalized ratio erhöht

* MedDRA Version 14.1

** Ein seltenes Auftreten kann aufgrund der kleinen Stichprobengröße der Studie NAPOLI-1 nicht geschätzt werden.

Toxizitäten. Neutropenie Grad 3 oder höher trat häufiger bei den mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelten Patienten (27,4%) als bei den mit 5-FU/LV behandelten Patienten (1,5%) auf. Neutropenisches Fieber/Sepsis trat häufiger im Kombinationsarm ONIVYDE+5-FU/LV [bei 4 Patienten (3,4%)] als im Kontrollarm 5-FU/LV [bei 1 Patient (0,7%)] auf.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie Grad 3 und höher trat bei 2,6% der Patienten, die mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelt wurden, und bei 0% der mit 5-FU/LV behandelten Patienten auf.

Anämie

Anämie Grad 3 und höher trat bei 10,3% der mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelten Patienten und bei 6,7% der mit 5-FU/LV behandelten Patienten auf.

Akutes Nierenversagen

Es wurden Nierenfunktionsbeeinträchtigungen und akutes Nierenversagen beobachtet, gewöhnlich bei Patienten, bei denen aufgrund schwerer Übelkeit/schweren Erbrechens und/oder schwerer Diarrhoe ein Volumenmangel entstand. Akutes Nierenversagen wurde bei 6 von 117 Patienten (5,1%) im ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm, 10 von 147 Patienten (6,8%) im ONIVYDE-Monotherapiearm und 6 von 134 Patienten (4,5%) im 5-FU/LV-Studienarm beobachtet.

Diarrhoe und damit in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen

Diarrhoe ist eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung, die zu Kolitis, Ileus, Gastroenteritis, Ermüdung, Dehydration, Gewichtsverlust, Nierentoxizitäten, Hyponatriämie und Hypokaliämie führt. Es wurden Nierenfunktionsbeeinträchtigungen und akutes Nierenversagen beobachtet, gewöhnlich bei Patienten, bei denen aufgrund schweren Erbrechens und/oder schwerer Diarrhoe ein Volumenmangel entstand. In der klinischen Studie traten frühe Diarrhoe Grad 3 oder 4 bei 15 von 117 Patienten (12,8%), die ONIVYDE+5-FU/LV erhalten hatten, auf. Bei Patienten mit einer spät einsetzenden Diarrhoe betrug die Durchschnittszeit bis zum Einsetzen der späten Diarrhoe 8 Tage nach vorangegangener ONIVYDE-Dosis. Eine früh einsetzende Diarrhoe, in der Regel ≤ 24 Stunden nach Verabreichung der Dosis, kann auftreten und ist gewöhnlich vorübergehend. Früh einsetzende Diarrhoe kann von cholinergen Symptomen begleitet sein, wie Rhinitis, erhöhte Speichelbildung, Hitzegefühl, Diaphoresis, Bradykardie, Miosis und Hyperperistaltik, die abdominale Krämpfe auslösen kann. In der klinischen Studie traten Diarrhoe bei 35 Patienten (29,9%) und cholinerge Ereignisse bei 4 Patienten (3,4%), die ONIVYDE+5-FU/LV erhalten hatten, auf.

Setzen Sie die ONIVYDE-Behandlung bei einer Diarrhoe von Grad 2–4 aus und beginnen Sie die Diarrhoe-Behandlung. Nach-

dem die Diarrhoe auf Grad 1 zurückgegangen ist, sollte die ONIVYDE-Behandlung mit reduzierter Dosis wiederaufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsreaktion

Akute Infusionsreaktionen wurden bei 8 von 117 Patienten (6,8%) im ONIVYDE+5-FU/LV-Studienarm, 3 von 147 Patienten (2,0%) im ONIVYDE-Monotherapiearm und 8 von 134 Patienten (6,0%) im 5-FU/LV-Studienarm beobachtet.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine größeren klinischen Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten im Alter von < 65 Jahren berichtet, obwohl in der vormaligen Gruppe, die in der NAPOLI-1-Studie mit ONIVYDE+5-FU/LV behandelt wurde, eine höhere Rate an Behandlungsabbrüchen (14,8% vs. 7,9%) festgestellt wurde und sich die Nebenwirkungen in einigen Fällen nicht zurückbildeten. Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher sowie schwere behandlungsbedingte Nebenwirkungen traten häufiger bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (84,1% und 50,8%) als bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (68,5% und 44,4%) auf. Im Gegenzug zeigten Patienten im Alter von > 75 Jahren ($n = 12$) bei Behandlung mit ONIVYDE+5-FU/LV in der Studie zu Adenokarzinomen des Pankreas häufiger schwere Nebenwirkungen, Dosisverzögerungen, Dosisreduktionen und Behandlungsabbrüche als Patienten im Alter von ≤ 75 Jahren ($n = 105$).

Asiatische Patienten

Im Vergleich zu Weißen wurde bei asiatischen Patienten eine niedrigere Inzidenz von Diarrhoe [14 (19,2%) von 73 Weißen litten an Diarrhoe Grad 3+ und 1 von 33 (3,3%) Asiaten litten an Diarrhoe Grad 3+], jedoch eine höhere Inzidenz und ein höherer Schweregrad von Neutropenie beobachtet. Bei Patienten, die ONIVYDE+5-FU/LV erhalten hatten, war die Inzidenz von Neutropenie Grad 3 und höher unter den asiatischen Patienten [18 von 33 (55%)] höher als unter den weißen Patienten [13 von 73 (18%)]. Über neutropenisches Fieber/neutropenisches Sepsis wurde bei 6% der asiatischen Patienten im Vergleich zu 1% der weißen Patienten berichtet. Dies stimmt mit der populationspharmakokinetischen Analyse überein, die bei Asiaten eine niedrigere Exposition gegenüber Irinotecan und eine höhere Exposition gegenüber seinem aktiven Metaboliten SN-38 als bei Weißen zeigte.

Patienten mit Beeinträchtigung der Leber

In klinischen Studien mit nicht-liposomalem Irinotecan, das nach einem wöchentlichen Dosierungsschema verabreicht wurde, hatten Patienten mit mäßig erhöhtem Serum-bilirubingehalt (1,0 bis 2,0 mg/dl) zur Baseline eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie Grad 3 oder 4 im ersten Zyklus als Patienten mit einem Bilirubinwert unter 1,0 mg/dl.

Patienten mit vorheriger Whipple-Operation

In der klinischen Studie zur Bewertung von ONIVYDE+5-FU/LV gab es bei Patienten mit vorheriger Whipple-Operation ein höheres Risiko für schwere Infektionen nach Behandlung mit ONIVYDE+5-FU/LV [9 von 29 (30%)] als bei Patienten ohne vorherige Whipple-Operation [11 von 88 (12,5%)].

Patienten mit UGT1A1-Allel

Personen, die für das UGT1A1*28-Allel homozygot sind (Genotyp 7/7), unterliegen einem erhöhten Risiko für Neutropenie durch nicht-liposomales Irinotecan. In der klinischen Studie, die ONIVYDE+5-FU/LV bewertete, war die Häufigkeit von Neutropenie Grad 3 und höher bei diesen Patienten [2 von 7 (28,6%)] ähnlich der Häufigkeit bei Patienten, die für das UGT1A1*28-Allel nicht homozygot waren und eine Anfangsdosis von ONIVYDE von 80 mg/m² erhalten hatten [30 von 110 (27,3%)] (siehe Abschnitt 5.1).

Untergewichtige Patienten (Körpermassenindex < 18,5 kg/m²)

In der klinischen Studie, die ONIVYDE+5-FU/LV bewertete, trat bei 5 von 8 untergewichtigen Patienten eine Nebenwirkung des Grades 3 oder 4 auf, in den meisten Fällen Myelosuppression, wobei 7 von 8 Patienten eine Dosisänderung, wie etwa eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder eine Dosisunterbrechung, benötigten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde ONIVYDE in Dosen von bis zu 240 mg/m² an Patienten mit verschiedenen Arten von Krebs verabreicht. Die Nebenwirkungen bei diesen Patienten waren ähnlich der Nebenwirkungen, die im Rahmen der empfohlenen Dosierung und des empfohlenen Behandlungsschemas berichtet wurden.

Es wurde über Überdosierungen mit nicht-liposomalem Irinotecan berichtet, bei denen die Dosierung ungefähr zweimal so hoch wie die empfohlene therapeutische Dosis von Irinotecan war. Dies kann tödlich sein. Zu den wichtigsten berichteten Nebenwirkungen gehören schwere Neutropenie und schwere Diarrhoe.

Ein Antidot bei Überdosierung mit ONIVYDE ist nicht bekannt. Es sollten maximal mögliche unterstützende Therapiemaßnahmen ergriffen werden, um eine Dehydratation aufgrund von Diarrhoe zu verhindern und um infektiöse Komplikationen zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff von ONIVYDE 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

ONIVYDE erhöhte in Tiermodellen die Plasmaspiegel von Irinotecan und verlängerte damit die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten SN-38 am Ort des Tumors.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ONIVYDE wurde in einer multinationalen, randomisierten, offenen, kontrollierten klinischen Prüfung (NAPOLI-1) untersucht, in der zwei Behandlungsschemata für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas getestet wurden. Die Patienten hatten eine dokumentierte Progression der Erkrankung nach Behandlung mit Gemcitabin oder Gemcitabin-Kombinationstherapien. Die Studie beurteilte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer ONIVYDE-Monotherapie bzw. von ONIVYDE+5-FU/LV im Vergleich zu einem aktiven Kontrollarm mit 5-FU/LV.

Patienten, die in den ONIVYDE+5-FU/LV-Arm randomisiert wurden, erhielten alle zwei Wochen ONIVYDE 80 mg/m² als intravenöse Infusion über 90 Minuten, gefolgt von LV 400 mg/m² intravenös über 30 Minuten, gefolgt von 5-FU 2.400 mg/m² intravenös über 46 Stunden. Patienten mit homozygotem UGT1A1*28-Genotyp erhielten eine geringere Anfangsdosis ONIVYDE (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die in den 5-FU/LV-Arm randomisiert wurden, erhielten an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines sechswöchigen Zyklus Leucovorin 200 mg/m² intravenös über 30 Minuten, gefolgt von 5-FU 2.000 mg/m² intravenös über 24 Stunden. Patienten, die in die ONIVYDE-Monotherapie randomisiert wurden, erhielten alle 3 Wochen 120 mg/m² als intravenöse Infusion über 90 Minuten.

Die wichtigsten Einschlusskriterien für Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas in der klinischen Studie NAPOLI-1 waren ein Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status, KPS) von ≥ 70 , ein normaler Bilirubinspiegel, ein Transaminaseanstieg um das $\leq 2,5$ -Fache des oberen

Limits des Normalwertes oder das ≤ 5 -Fache des oberen Limits des Normalwertes bei Patienten mit Lebermetastasen und ein Albuminwert von $\geq 3,0$ g/dl.

Insgesamt wurden 417 Patienten in die Studienarme ONIVYDE+5-FU/LV (N = 117), ONIVYDE-Monotherapie (N = 151) und 5-FU/LV (N = 149) randomisiert. Patientendemographie und Krankheitsmerkmale bei Studieneintritt waren zwischen allen Studienarmen ausgewogen.

In der Intent-to-treat-Population (randomisiert) betrug das mediane Alter 63 Jahre (Altersbereich 31–87 Jahre), 57% waren Männer, 61% waren Weiße und 33% Asiaten. Zur Baseline betrug der durchschnittliche Albuminwert 3,6 g/dl und der Karnofsky-Index 90–100 bei 55% der Patienten. Die Patienten zeigten folgende Krankheitsmerkmale: 68% wiesen Lebermetastasen und 31% Lungenmetastasen auf, 12% hatten zuvor keine Therapielinien bei Metastasen, 56% hatten zuvor 1 Therapielinie bei Metastasen, 32% hatten zuvor mindestens 2 Therapielinien bei Metastasen.

Die Patienten wurden bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu unzumutbarer Toxizität behandelt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). Zusätzliche Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) und objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Das Gesamtüberleben ist in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 auf Seite 7

Bei der begrenzten Anzahl an Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber nicht-liposomalem Irinotecan wurde der Nutzen von ONIVYDE nicht nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ONIVYDE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Adenokarzinomen des Pankreas gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Liposom-Einkapselung von Irinotecan verlängert die Zirkulation und begrenzt die Verteilung im Verhältnis zu jenen von nicht-liposomalem Irinotecan.

Die Plasma-Pharmakokinetik von Irinotecan gesamt und SN-38 gesamt wurde bei Krebspatienten bewertet, die ONIVYDE als Monotherapie oder im Zuge einer Kombinationstherapie in Dosen zwischen 60 und 180 mg/m² erhalten hatten. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Irinotecan gesamt und der SN-38-Analyte nach einer Anwendung von 80 mg/m² ONIVYDE sind in Tabelle 5 auf Seite 8 dargestellt.

Verteilung

Direkte Messungen von liposomalem Irinotecan zeigen, dass Irinotecan während der

Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse aus der klinischen Studie NAPOLI-1

	ONIVYDE+5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Gesamtüberleben¹		
Anzahl Todesfälle, n (%)	75 (64)	80 (67)
Medianes OS (Monate)	6,1	4,2
(95 % KI)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Hazard Ratio (95 % KI) ³	0,67 (0,49–0,92)	
p-Wert ⁴	0,0122	
Progressionsfreies Überleben^{1,2}		
Tod oder Progression, n (%)	83 (71)	92 (77)
Medianes PFS (Monate)	3,1	1,5
(95 % KI)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Hazard Ratio (95 % KI) ³	0,56 (0,41–0,75)	
p-Wert ⁴	0,0001	
Objektive Ansprechrates²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
95 % KI der Rate ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Differenz in der Rate (95 % KI) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-Wert ⁶	< 0,0001	

¹ Median ist das mediane Gesamtüberleben gemäß Kaplan-Meier-Kurve

² Gemäß RECIST-Richtlinien, Version 1.1.

³ Cox-Modell-Analyse

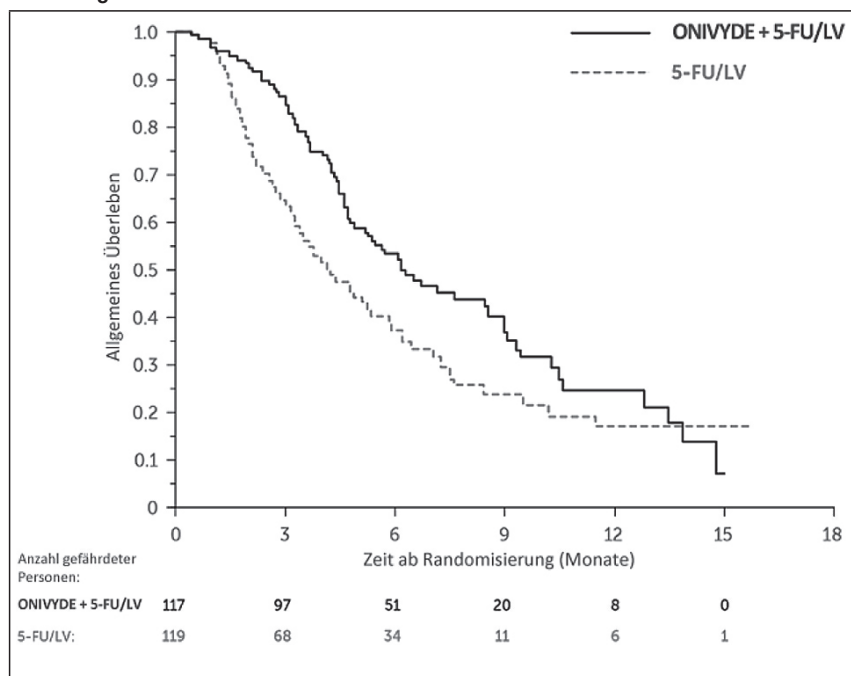
⁴ Unstratifizierter Log-rank-Test

⁵ Basierend auf Normalannäherung

⁶ Exakter Test nach Fisher

Abkürzungen: 5-FU/LV= 5-Fluorouracil/Leucovorin; KI=Konfidenzintervall

Abbildung 1: Gesamtüberleben



Zirkulation zu 95 % im Liposom verkapselt bleibt. Nicht-liposomales Irinotecan zeigte ein größeres Verteilungsvolumen (138 l/m²). Das Verteilungsvolumen von ONIVYDE 80 mg/m² betrug 2,6 l/m². Dies deutet darauf hin, dass ONIVYDE größtenteils auf vaskuläre Flüssigkeit begrenzt ist.

ONIVYDE bindet sich nur unwesentlich an Plasmaproteine (< 0,44 % von Irinotecan

gesamt in ONIVYDE). Nicht-liposomales Irinotecan bindet sich mäßig an Plasmaproteine (30 % bis 68 %) und SN-38 bindet sich stark an menschliche Plasmaproteine (ungefähr 95 %).

Biotransformation

Irinotecan, das aus der Liposom-Verkapselung freigesetzt wird, folgt einer ähnlichen

Verstoffwechslung wie bei nicht-liposomalem Irinotecan berichtet.

Irinotecan wird durch Carboxyesterasen-Enzyme in den aktiven Metaboliten SN-38 überführt. *In-vitro*-Studien lassen darauf schließen, dass Irinotecan, SN-38 und der Metabolit Aminopentancarbonsäure (APC) die Cytochrom-P450-Isoenzyme nicht hemmen. SN-38 wird anschließend in erster Linie von dem Enzym UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) zu einem glukuroniden Metaboliten konjugiert. Die UGT1A1-Aktivität ist bei Personen mit genetischen Polymorphismen, die die Enzymaktivität reduzieren, wie zum Beispiel der UGT1A1*28-Polymorphismus, reduziert. In der populationspharmakokinetischen Analyse zu Patienten unter ONIVYDE zeigten – beruhend auf den Ergebnissen einer Untergruppe mit genotypischem Test im Hinblick auf UGT1A1*28, bei denen die Analyse auf die niedrigere Dosis, die den Patienten mit homozygotem UGT1A1*28-Genotyp verabreicht wurde, angepasst wurde, – die dieses Allel homozygoten Patienten (N = 14) und nicht-homozygoten Patienten (N = 244) durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen von SN-38 gesamt von 1,06 bzw. 0,95 ng/ml.

Elimination

Die Disposition von ONIVYDE und nicht-liposomalem Irinotecan ist beim Menschen noch nicht vollständig untersucht. Nicht-liposomales Irinotecan wird zu 11 % bis 20 % über den Urin ausgeschieden; SN-38 zu < 1 % und SN-38-Glukuronid zu 3 %. Bei einer Anwendung von Irinotecan an zwei Patienten betrug nach einem Zeitraum von 48 Stunden die kumulative Ausscheidung von Irinotecan und seinen Metaboliten (SN-38 und SN-38-Glukuronid) über die Galle und den Urin ungefähr 25 % (100 mg/m²) bis 50 % (300 mg/m²).

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Es wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung nach Anpassung gemäß der KOF keine Auswirkungen auf die Exposition gegenüber SN-38. Die Analyse schloss 68 Patienten mit mittelschwerer (CLcr 30–59 ml/min) und 147 Patienten mit leichter (CLcr 60–89 ml/min) Nierenfunktionsbeeinträchtigung sowie 135 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr > 90 ml/min) ein. Es lagen keine hinreichenden Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (CLcr < 30 ml/min) vor, um die Auswirkungen auf die Pharmakokinetik beurteilen zu können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Beeinträchtigung der Leber

Es wurde keine pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber durchgeführt. In einer populationspharmakokinetischen Studie hatten Patienten mit Gesamtbilirubinspiegeln zur Baseline von 1–2 mg/dl (n = 19) durchschnittliche Steady-State-Konzentrationen für SN-38 gesamt, die um 37 % [0,98 [95 % KI: 0,94–1,02] bzw. 1,29 [95 % KI: 1,11–1,5] ng/ml) erhöht waren, verglichen mit Patienten-

Tabelle 5: Zusammenfassung des Mittels (\pm Standardabweichung) Irinotecan gesamt und SN-38 gesamt

Analyt	Pharmakokinetische Parameter	Einheit	ONIVYDE geometrisches Mittel (95%-KI) ^a 80 mg/m ² (n = 353) ^b	Nicht-liposomales Irinotecan Mittel (SA) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotecan gesamt	AUC	h ng/ml	919228 (845653–999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761–28958)	1492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080–0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m ²	2,6 (2,6–2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effektiv	h	20,8 (19,4–22,3)	6,07 (1,19)
Insgesamt SN-38	AUC	h ng/ml	341 (326–358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9–3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} effektiv	h	40,9 (39,8–42,0)	11,7 (4,29)

SA = Standardabweichung

AUC = Area under the curve (Fläche unter der Kurve; bis unendlich extrapoliert für ONIVYDE und AUC24h für nicht-liposomales Irinotecan)

C_{max} = maximale Plasmakonzentration

t_{1/2} effektiv = effektive Halbwertszeiten

^a Werte anhand der populationspharmakokinetischen Analyse geschätzt

^b N = 353 bezieht sich auf alle Studienteilnehmer, die in der populationspharmakokinetischen Analyse berücksichtigt wurden

^c Werte aus der veröffentlichten Literatur [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15. Juni 2006; 12:3782–91]

ten mit Gesamtbilirubinspiegeln zur Baseline von < 1 mg/dl (n = 329); allerdings wirkten sich erhöhte ALT/AST-Spiegel nicht auf die Spiegel des Gesamt-SN-38 aus. Zu Patienten mit einem Gesamtbilirubin von mehr als dem 2-Fachen des oberen Limits des Normalwertes stehen keine Daten zur Verfügung.

Andere besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Analyse von Patienten im Alter von 28 bis 87 Jahren, von denen 11 % \geq 75 Jahre alt waren, weist darauf hin, dass das Alter keine klinisch bedeutenden Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Irinotecan und SN-38 hat.

Die populationspharmakokinetische Analyse von 196 Männern und 157 Frauen weist darauf hin, dass das Geschlecht nach Anpassung gemäß der Körperoberfläche (KOF) keine klinisch bedeutenden Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Irinotecan und SN-38 hat.

Ethnische Zugehörigkeit

Die populationspharmakokinetische Analyse weist darauf hin, dass Asiaten eine um 56 % niedrigere durchschnittliche Steady-State-Konzentration von Irinotecan gesamt (3,93 [95 % KI: 3,68–4,2] bzw. 1,74 [95 % KI: 1,58–1,93] mg/l) und eine um 8 % höhere durchschnittliche Steady-State-Konzentration von SN-38 (0,97 [95 % KI: 0,92–1,03] bzw. 1,05 [95 % KI: 0,98–1,11] ng/ml) als weiße Patienten aufweisen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Analyse gepoolter Daten von 353 Patienten zeigte, dass bei einer höheren SN-38-Plasma-C_{max} die Wahrscheinlichkeit einer Neutropenie höher war. Bei einer höheren Plasma-C_{max} von Irinotecan gesamt war die Wahrscheinlichkeit einer Diarrhoe höher.

In der Studie, die die Wirksamkeit von ONIVYDE untersuchte, waren höhere Plasmakonzentrationen von Irinotecan gesamt und SN-38 bei Patienten im ONIVYDE+5-FU/LV-Behandlungsarm mit längerem OS und PFS sowie einer höheren ORR (objektive Ansprechrate) assoziiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Einfach- und Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien an Mäusen, Ratten und Hunden waren die Zielorgane der Toxizität der Gastrointestinaltrakt und das hämatologische System. Die Intensität dieser Wirkungen war dosisabhängig und reversibel. Der NOEL-Wert bei Ratten und Hunden nach intravenöser Infusion von ONIVYDE über 90 Minuten einmal alle 3 Wochen über einen Zeitraum von 18 Wochen betrug mindestens 180 mg/m².

In pharmakologischen Sicherheitsstudien bei Hunden hatte ONIVYDE in Dosen von bis zu 21 mg/kg (420 mg/m²) keine Auswirkungen auf die kardiovaskulären, hämodynamischen, elektrokardiographischen oder respiratorischen Parameter. In den

Mehrfachdosis-Toxizitätsstudien an Ratten gab es keine Befunde, die auf eine Toxizität im Zusammenhang mit dem ZNS hinweisen.

Genotoxische Wirkung und karzinogenes Potenzial

Mit ONIVYDE wurden keine Studien zur Genotoxizität durchgeführt. Nicht-liposomales Irinotecan und SN-38 erwiesen sich im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest bei CHO-Zellen sowie im *In-vivo*-Mikronukleustest bei Mäusen als genotoxisch. Bei anderen klinischen Studien mit Irinotecan hat sich jedoch im Ames-Test kein mutagenes Potential gezeigt.

Mit ONIVYDE wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. Bei Ratten, die über einen Zeitraum von 13 Wochen einmal pro Woche eine maximale Dosis von nicht-liposomalem Irinotecan von 150 mg/m² erhielten, wurden 91 Wochen nach Ende der Behandlung keine behandlungsbedingten Tumore berichtet. Unter diesen Bedingungen bestand eine signifikante lineare Tendenz bei der Dosis für die kombinierte Inzidenz von Polypen des Uterushornes des Endometriumstroma und Sarkomen des Endometriumstroma. Aufgrund des Wirkmechanismus gilt Irinotecan als potenziell karzinogen.

Reproduktionstoxizität

Mit ONIVYDE wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Nicht-liposomales Irinotecan erwies sich bei Ratten und Kaninchen in Dosierungen unterhalb der therapeutischen Dosis für Menschen als teratogen. Jungtiere von behandelten Ratten und mit externen Anomalitäten zeigten eine verminderte Fertilität. Dies wurde bei morphologisch normalen Jungtieren nicht beobachtet. Bei trächtigen Ratten verringerte sich das Gewicht der Plazenta und die Nachkommen zeigten eine verminderte fetale Lebensfähigkeit sowie vermehrte Verhaltensauffälligkeiten.

Nicht-liposomales Irinotecan führte nach täglichen Mehrfachdosen von 20 mg/kg bzw. 0,4 mg/kg zu Atrophien der Fortpflanzungsorgane von Männchen sowohl bei Ratten als auch bei Hunden. Diese Wirkungen waren nach Beenden der Behandlung reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Vesikelbildende Lipide
Colfoscerilstearat (DSPC)
Cholesterol
 α -{2-[1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phosphoxy]ethylcarbamoyl}- ω -methoxypoly(oxyethylen)-2000 (MPEG-2000-DSPE)

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

6.2 Inkompatibilitäten

ONIVYDE darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche
30 Monate.

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung wurde bei 15–25 °C für bis zu 6 Stunden oder im Kühlschrank (2 °C–8 °C) für bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar verwendet werden. Wenn es nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Lagerungsdauer und -bedingungen nach dem Öffnen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit grauem Chlorbutyl-Stopfen und Aluminium-Versiegelung mit Flip-off-Schnappdeckel; sie enthält 10 ml Konzentrat.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ONIVYDE ist ein cytotoxisches Arzneimittel und sollte mit Vorsicht gehandhabt werden. Das Tragen von Handschuhen, Schutzbrille und Schutzkleidung wird bei der Handhabung oder Anwendung von ONIVYDE empfohlen. Wenn die Lösung mit der Haut in Berührung kommt, die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife waschen. Wenn die Lösung mit Schleimhäuten in Berührung kommt, diese sofort gründlich mit Wasser spülen. Schwangere Mitarbeiter sollten ONIVYDE aufgrund der cytotoxischen Eigenschaften des Arzneimittels nicht handhaben.

Vorbereitung der Lösung und Verabreichung

ONIVYDE wird als sterile liposomale Dispersion mit einer Konzentration von 5 mg/ml geliefert und muss vor Anwendung verdünnt werden. Mit einer 5%igen Glucoselösung oder isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke soweit verdünnen, dass die entsprechende Dosis ONIVYDE in einem endgültigen Volumen von 500 ml gelöst ist. Die verdünnte Lösung vorsichtig durch Umdrehen mischen. Die verdünnte Lösung ist klar bis leicht weiß bis leicht opaleszent und frei von sichtbaren Partikeln.

ONIVYDE sollte vor LV verabreicht werden, gefolgt von 5-FU. ONIVYDE darf nicht als Bolusinjektion oder unverdünnte Lösung verabreicht werden.

Die Vorbereitung der Infusion muss unter sterilen Bedingungen erfolgen. ONIVYDE ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Es sollte darauf geachtet werden, dass ein Extravasat vermieden wird, und die Infusionsstelle sollte auf Anzeichen einer Entzündung überwacht werden. Sollte es zu einem Extravasat kommen, wird empfohlen, die Stelle mit isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke und/oder sterilem Wasser zu spülen und mit Eis zu kühlen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1130/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. Oktober 2016

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt