

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml, concentrado para dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de 10 ml de concentrado contém 43 mg de irinotecano na forma de base livre anidra (como sal de sucrosfato irinotecano numa formulação lipossómica peguilada).

Um ml de concentrado contém 4,3 mg de irinotecano na forma de base livre anidra (como sal de sucrosfato irinotecano numa formulação lipossómica peguilada).

Excipiente com efeito conhecido

Um ml de concentrado contém 0,144 mmol (3,31 mg) de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão para perfusão.
Dispersão lipossómica isotónica, opaca, branca a ligeiramente amarela.
O concentrado tem um pH de 7,2 e uma osmolalidade de 295 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ONIVYDE pegylated liposomal é indicado no:

- Em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracilo (5-FU) e leucovorina (LV) no tratamento em primeira linha do adenocarcinoma metastático do pâncreas, em doentes adultos.
- Em combinação com 5-FU e LV no tratamento do adenocarcinoma metastático do pâncreas, em doentes adultos com progressão após terapêutica à base de gemcitabina.

4.2 Posologia e modo de administração

ONIVYDE pegylated liposomal só pode ser prescrito e administrado a doentes por profissionais de saúde experientes na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

ONIVYDE pegylated liposomal não é equivalente a formulações não lipossómicas de irinotecano, não devendo ser utilizado de forma intermutável com estas formulações.

Posologia

ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado como agente único e deve ser continuado até à progressão da doença ou até não ser mais tolerado pelo doente.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracilo e leucovorina:

ONIVYDE pegylated liposomal, oxaliplatina, LV e 5-FU devem ser administrados sequencialmente. A dose recomendada de ONIVYDE pegylated liposomal é de 50 mg/m² por via intravenosa durante 90 minutos, seguida de oxaliplatina 60 mg/m² por via intravenosa durante 120 minutos, seguida por LV 400 mg/m² por via intravenosa durante 30 minutos, seguida por 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa durante 46 horas. Este regime deve ser administrado a cada 2 semanas.

A oxaliplatina pode ser descontinuada se não for bem tolerada e o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV pode ser continuado.

A dose inicial recomendada de ONIVYDE pegylated liposomal em doentes que se saiba serem homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 é inalterada e permanece em 50 mg/m² administrada por via intravenosa durante 90 minutos (ver secções 5.1 e 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluorouracilo e leucovorina:

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorina e 5-fluorouracilo devem ser administrados sequencialmente. A dose e o regime recomendados para ONIVYDE pegylated liposomal são 70 mg/m² por via intravenosa ao longo de 90 minutos, seguidos de LV 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguidos de 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrados de 2 em 2 semanas.

Deve ponderar-se a utilização de uma dose inicial reduzida de ONIVYDE pegylated liposomal de 50 mg/m² para doentes que se saiba serem homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 (ver secções 4.8 e 5.1). Pode considerar-se o aumento da dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 70 mg/m² nos ciclos subsequentes, se esta dose for tolerada.

Pré-medicação

Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de ONIVYDE pegylated liposomal, recomenda-se a administração de pré-medicação aos doentes, na forma de doses padrão de dexametasona (ou um corticosteroide equivalente) em conjunto com um antagonista do 5-HT₃ (ou outro antiemético).

Ajustes da dose

Todas as modificações da dose devem ser baseadas na pior toxicidade precedente. A dose de LV não requer ajustes.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracilo e leucovorina:

Tabela 1: Modificações recomendadas da dose de ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatina + 5-FU/LV

<i>Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE do NCI †</i>	Ajustes de ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU	
Toxicidades hematológicas		
<u>Neutropenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número absoluto de neutrófilos ≥ 2.000 células/mm ³ ($2 \times 10^9/L$)	
<u>Grau 3 ou Grau 4 (< 1.000 células/mm³) ou Febre neutropénica</u>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 80% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina e 5-FU em 20%
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 65% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina e 5-FU em mais 15%
	<i>Terceira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina e 5-FU em mais 15%
	<i>Quarta ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento

<i>Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE do NCI[†]</i>	Ajustes de ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU	
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número de plaquetas ≥ 100.000 plaquetas/mm ³ (100x10 ⁹ L). As modificações da dose devido a leucopenia e trombocitopenia são baseadas na classificação de toxicidade CTCAE do NCI e são idênticas às recomendadas acima para neutropenia.	
Toxicidades não hematológicas‡		
<u>Diarreia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
<i>Grau 2</i>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
<i>Grau 3 ou 4</i>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 80% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina + 5-FU em 20%
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 65% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina + 5-FU em mais 15%
	<i>Terceira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina + 5-FU em mais 15%
	<i>Quarta ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<i>Todas as outras toxicidades*</i> <i>Grau 3 ou 4</i>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 80% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina + 5-FU em 20%
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 65% da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina + 5-FU em mais 15%
	<i>Terceira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 % da dose inicial Reduzir a dose de oxaliplatina + 5-FU em mais 15%
	<i>Quarta ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
Para náuseas e vômitos Grau ≥ 3	Reduzir a dose apenas se ocorrer toxicidade, apesar de terapêutica antiemética otimizada	
Síndrome de mão-pé: Grau 3 ou 4	<i>Primeira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Toxicidade neurocerebelar de qualquer grau ou toxicidade cardíaca de Grau ≥ 2</u>	<i>Primeira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
Reacção anafilática	<i>Primeira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento

<i>Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE do NCI)[†]</i>	Ajustes de ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU	
Doença pulmonar intersticial	<i>Primeira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento

*Exclui astenia e anorexia;

[†]CTCAE do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão vigente do National Cancer Institute (Instituto Nacional do Cancro dos EUA)

Os doentes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 devem iniciar ONIVYDE pegylated liposomal na mesma dose e os mesmos ajustes de dose devem ser aplicados.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluorouracilo e leucovorina:

Para os doentes que iniciam o tratamento com 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal e não aumentam a dose para 70 mg/m², a primeira redução da dose recomendada é para 43 mg/m² e a segunda redução da dose é para 35 mg/m². Os doentes que requerem mais reduções da dose devem descontinuar o tratamento.

Os doentes que se sabe serem homozigóticos para UGT1A1*28 e sem toxicidades relacionadas com o medicamento durante o primeiro ciclo de terapêutica (dose reduzida de 50 mg/m²) podem ter a dose de ONIVYDE pegylated liposomal aumentada para uma dose total de 70 mg/m² em ciclos subsequentes com base na tolerância individual do doente.

Tabela 2: Modificações recomendadas da dose de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV para toxicidades de grau 3-4 em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28

<i>Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE¹ do NCI)</i>	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
Toxicidades hematológicas		
<u>Neutropenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 células/mm ³	
<i>Grau 3 ou Grau 4 (< 1.000 células/mm³) ou Febre neutropénica</i>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²).
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²).
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número de plaquetas ≥ 100.000 plaquetas/mm ³ As modificações da dose devido a leucopenia e trombocitopenia são baseadas na classificação de toxicidade do NCI e são idênticas às recomendadas acima para neutropenia.	
Toxicidades não hematológicas²:		

<i>Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE¹ do NCI)</i>	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
<u>Diarreia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para ≤ grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
<i>Grau 2</i>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para ≤ grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
<i>Grau 3 ou 4</i>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Náuseas/vômitos</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até as náuseas/vômitos baixarem para ≤ grau 1 ou para o nível verificado antes do início da terapêutica	
<i>Grau 3 ou 4 (apesar de terapêutica antiemética)</i>	<i>Primeira ocorrência</i>	Otimizar a terapêutica antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ²
	<i>Segunda ocorrência</i>	Otimizar a terapêutica antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ²
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Toxicidades hepáticas, renais, respiratórias ou outras²</u> <i>Grau 3 ou 4</i>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a reação adversa baixar para ≤ grau 1	
	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
Reacção anafilática	<i>Primeira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
Doença pulmonar intersticial	<i>Primeira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE 0 do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos, versão vigente do National Cancer Institute (Instituto Nacional do Cancro dos EUA)

² Exclui astenia e anorexia; a astenia e a anorexia de grau 3 não exigem um ajuste da dose.

Tabela 3: Modificações recomendadas da dose de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV para toxicidades de grau 3-4 em doentes homozigóticos para UGT1A1*28

Grau de toxicidade (valor) com os CTCAE¹ do NCI	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (em doentes homozigóticos para UGT1A1*28) sem aumento prévio³ para 70 mg/m²)	
Reações adversas² Grau 3 ou 4	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até o acontecimento adverso baixar para ≤ grau 1	
	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU assim como indicado na Tabela 2
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 35 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU assim como indicado na Tabela 2
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Reação anafilática	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Doença pulmonar intersticial	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão vigente do National Cancer Institute (Instituto Nacional do Cancro dos EUA)

² Exclui astenia e anorexia; a astenia e a anorexia de grau 3 não exigem um ajuste da dose.

³ No caso de um aumento da dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 70 mg / m², se tolerado em ciclos subsequentes, as modificações de dose recomendadas devem seguir a Tabela 2.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo dedicado ao compromisso hepático com ONIVYDE pegylated liposomal. A utilização de ONIVYDE pegylated liposomal deve ser evitada em doentes com um nível de bilirrubina > 2,0 mg/dl ou de aspartataminotransferase (AST) e alaninaminotransferase (ALT) > 2,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou > 5 vezes o LSN em caso de presença de metástases hepáticas (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não foi realizado um estudo dedicado ao compromisso renal com ONIVYDE pegylated liposomal. Não é recomendado um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). A utilização de ONIVYDE pegylated liposomal não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min).

Idosos

Quarenta e nove por cento (49,6%) no NAPOLI-3 e quarenta e um por cento (41%) no NAPOLI-1 dos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal tinham ≥ 65 anos de idade. Não é recomendado um ajuste da dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ONIVYDE pegylated liposomal em crianças e adolescentes com ≤ 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

ONIVYDE pegylated liposomal é administrado por via intravenosa. O concentrado tem de ser diluído antes da administração e administrado numa única perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos. Para mais pormenores, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

ONIVYDE pegylated liposomal é um medicamento citotóxico. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção ao manusear ou administrar ONIVYDE pegylated liposomal. As profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Contraindicações

Antecedentes de hipersensibilidade grave ao irinotecano ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

ONIVYDE pegylated liposomal é uma formulação lipossómica de irinotecano com propriedades farmacocinéticas diferentes do irinotecano não lipossómico. A concentração da dose e a dosagem são diferentes em comparação com os irinotecanos não lipossómicos.

ONIVYDE pegylated liposomal não é equivalente a outras formulações não-lipossómicas de irinotecano, não devendo ser utilizado de forma intermutável com estas formulações.

No número limitado de doentes com exposição prévia ao irinotecano não lipossómico, não foi demonstrado qualquer benefício de ONIVYDE pegylated liposomal.

Mielossupressão/neutropenia

Recomenda-se a monitorização por hemograma completo durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal. Os doentes devem estar cientes do risco de neutropenia e da relevância da febre. A neutropenia febril (temperatura corporal > 38 °C e número de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) deve ser tratada com urgência em meio hospitalar com antibióticos de largo espectro administrados por via intravenosa. Foi observada sepsia acompanhada de febre neutropénica e choque séptico consequente com resultado fatal em doentes com adenocarcinoma pancreático metastático tratados com ONIVYDE pegylated liposomal.

Nos doentes que sofreram acontecimentos hematológicos graves, é recomendada uma redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver secção 4.2). Os doentes com insuficiência da medula óssea grave não devem ser tratados com ONIVYDE pegylated liposomal.

Antecedentes de radiação abdominal prévia aumentam o risco de neutropenia grave e neutropenia febril após o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal. Recomenda-se uma monitorização atenta do hemograma, devendo ser ponderada a utilização de fatores de crescimento mieloide para doentes com antecedentes de radiação abdominal. É necessário prudência no que diz respeito aos doentes que recebem ONIVYDE pegylated liposomal concomitantemente com irradiação.

Os doentes com deficiência da glucuronidação da bilirrubina, tal como sucede na síndrome de Gilbert, podem apresentar um maior risco de mielossupressão ao receber a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal.

Efeitos imunossupressores e vacinas

A administração de vacinas com vírus vivos ou vivos atenuados em doentes imunocomprometidos por medicamentos de quimioterapia, incluindo ONIVYDE pegylated liposomal, pode resultar em infecções graves ou fatais; consequentemente, a vacinação com uma vacina viva deve ser evitada. As vacinas com vírus mortos ou inativados podem ser administradas; no entanto, a resposta a estas vacinas pode apresentar-se diminuída.

Interações com indutores fortes da CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado com indutores fortes da enzima CYP3A4 como, por exemplo, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina), rifampicina, rifabutina e hipericão, a não ser que não existam alternativas terapêuticas. A dose inicial adequada para os doentes que tomam estes anticonvulsivantes ou outros indutores fortes não foi definida. Deverá ser ponderada a substituição por terapêuticas sem indução enzimática pelo menos 2 semanas antes do início da terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal (ver secção 4.5).

Interações com inibidores fortes da CYP3A4 ou inibidores fortes da UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado em conjunto com inibidores fortes da enzima CYP3A4 (p. ex., sumo de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). A terapêutica com inibidores fortes da CYP3A4 deve ser descontinuada pelo menos 1 semana antes do início da terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado com inibidores fortes da UGT1A (p. ex., atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib), a não ser que não existam alternativas terapêuticas.

Diarreia

ONIVYDE pegylated liposomal pode causar diarreia grave e potencialmente fatal. ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado a doentes com obstrução intestinal e doença intestinal inflamatória crónica.

A diarreia pode ocorrer precocemente (no espaço de ≤ 24 horas após o início da terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal) ou tardiamente (> 24 horas) (ver secção 4.8).

Deve ponderar-se a realização de tratamento profilático ou terapêutico com atropina em doentes com diarreia precoce ou sintomas colinérgicos, se não for contraindicado. Os doentes devem ser informados do risco de diarreia tardia, a qual pode ser debilitante e, em casos raros, potencialmente fatal, visto que as fezes persistentemente soltas ou aguadas podem resultar em desidratação, desequilíbrio eletrolítico, colite, ulceração gastrointestinal (GI), infeção ou sepsia.

Assim que ocorrer a primeira evacuação de fezes líquidas, o doente deve começar a beber grandes volumes de bebidas com eletrólitos. Os doentes devem ter ao seu dispor loperamida (ou equivalente) para iniciar o tratamento de diarreia tardia. A loperamida deve ser iniciada na primeira ocorrência de fezes mal formadas ou soltas ou no início da ocorrência de evacuações mais frequentes do que o normal (máximo de 16 mg/dia). A loperamida deve ser administrada até o doente não ter diarreia durante, pelo menos, 12 horas. Para ajudar a evitar diarreia grave, parar o consumo de produtos que contenham lactose, manter a hidratação e adotar uma dieta com baixo teor de gordura.

Se a diarreia persistir enquanto o doente estiver a tomar loperamida durante mais de 24 horas, deve ponderar-se uma terapêutica antibiótica suplementar (p. ex., fluoroquinolona durante 7 dias) por via oral. A loperamida não deve ser utilizada durante mais de 48 horas consecutivas devido ao risco de íleo paralítico. Se a diarreia persistir durante mais de 48 horas, deve-se interromper a administração de loperamida, monitorizar e repor os fluidos e eletrólitos e continuar a terapêutica antibiótica suplementar até à resolução dos sintomas associados.

Um novo ciclo de tratamento não deve ser iniciado até que a diarreia se resolva para Grau ≤ 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).

Após diarreia de grau 3 ou 4, a dose subsequente de ONIVYDE pegylated liposomal deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Reações colinérgicas

A diarreia precoce pode ser acompanhada por sintomas colinérgicos como, por exemplo, rinite, salivação aumentada, afrontamento, diaforese, bradicardia, miose e hiperperistaltismo. Deve ser administrada atropina no caso de surgirem sintomas colinérgicos.

Reação de hipersensibilidade, incluindo reações agudas relacionadas à perfusão.

Foram notificadas reações à perfusão em doentes que receberam tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal, consistindo principalmente em erupção cutânea, urticária, edema periorbitário ou prurido. Os acontecimentos novos (todos de grau 1 ou grau 2) ocorreram geralmente no início do tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e apenas 2 em cada 10 doentes apresentaram acontecimentos após a quinta dose. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo reação aguda à perfusão, reação anafilática/anafilactóide e angioedema. A terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal deve ser descontinuada caso ocorram reações de hipersensibilidade graves (ver secção 4.2).

Procedimento de Whipple prévio

Os doentes previamente submetidos a um procedimento de Whipple apresentam um maior risco de infeções graves após a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-FU e leucovorina. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de infeção.

Vasculopatias

ONIVYDE pegylated liposomal tem sido associado a episódios tromboembólicos, como embolia pulmonar, trombose venosa e tromboembolismo arterial. Deve ser obtida uma história médica detalhada para identificar doentes com múltiplos fatores de risco, para além do tumor subjacente. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de tromboembolismo e aconselhados a contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro se ocorrer algum desses sinais ou sintomas.

Toxicidade pulmonar

Foram notificados acontecimentos semelhantes a doença pulmonar intersticial (DPI) com resultado fatal em doentes que recebiam irinotecano não lipossómico. No estudo NAPOLI-3, foi relatada pneumonite em 0,3% dos doentes que receberam ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina e 5-FU/LV. Os fatores de risco incluem doença pulmonar pré-existente, utilização de medicamentos pneumotóxicos, fatores estimuladores de colónias ou antecedentes de radioterapia. Os doentes com fatores de risco devem ser monitorizados atentamente para detetar sintomas respiratórios antes e durante a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal. Foi observado um padrão reticulonodular em radiografias torácicas numa pequena percentagem dos doentes que participaram num estudo clínico com irinotecano. O aparecimento ou a progressão de dispneia, tosse e febre devem levar à suspensão imediata do tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal, até se proceder a uma avaliação de diagnóstico. ONIVYDE pegylated liposomal deve ser descontinuado em doentes com um diagnóstico confirmado de DPI (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Os doentes com hiperbilirrubinemia apresentaram maiores concentrações de SN-38 total (ver secção 5.2) e, por este motivo, estão sujeitos a um maior risco de neutropenia. Devem ser efetuados hemogramas completos regulares em doentes com bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. É necessário prudência no que diz respeito aos doentes com compromisso hepático (bilirrubina > 2 vezes o limite superior dos valores normais; transaminases > 5 vezes o limite superior dos valores normais). É necessário prudência ao administrar ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com outros medicamentos hepatotóxicos, sobretudo em doentes com compromisso hepático pré-existente.

Doentes com peso baixo (índice de massa corporal < 18,5 kg/m²)

No NAPOLI-1, 5 de 8 doentes com peso baixo apresentaram reações adversas de Grau 3 ou 4, sobretudo mielossupressão, e foi necessário modificar a dose para 7 dos 8 doentes, p. ex., adiamento da dose, redução da dose ou descontinuação da dose. Deve ter-se especial atenção na utilização de ONIVYDE pegylated liposomal em doentes com índice de massa corporal <18,5 kg/m².

Excipientes

Este medicamento contém 33,1 mg de sódio por frasco, equivalente a 1,65 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As informações acerca de interações medicamentosas com ONIVYDE pegylated liposomal são baseadas na literatura científica publicada relativa ao irinotecano não lipossómico.

Interações que afetam a utilização de ONIVYDE pegylated liposomal

Indutores fortes da CYP3A4

Os doentes que recebem irinotecano não lipossómico em simultâneo com os anticonvulsivantes indutores da enzima CYP3A4 fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina apresentam uma redução substancial da exposição ao irinotecano (redução da AUC em 12% com hipericão, 57%-79% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina) e ao SN-38 (redução da AUC em 42% com hipericão, 36%-92% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina). Consequentemente, a coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal com indutores da CYP3A4 pode reduzir a exposição sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal.

Inibidores fortes da CYP3A4 e da UGT1A1

Os doentes que recebem irinotecano não lipossómico em simultâneo com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4 e da UGT1A1, apresentam um aumento de 109% da exposição a SN-38. Consequentemente, a coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal com outros inibidores da CYP3A4 (p. ex., sumo de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) pode aumentar a exposição sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal. Com base na interação medicamentosa entre o irinotecano não lipossómico e o cetoconazol, a coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal com outros inibidores da UGT1A1 (p. ex., atazanavir, gemfibrozil, indinavir) pode também aumentar a exposição sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal.

A coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV não altera a farmacocinética de ONIVYDE pegylated liposomal com base na análise farmacocinética populacional.

Não é conhecida qualquer interação entre ONIVYDE pegylated liposomal e outros medicamentos.

Agentes antineoplásicos (incluindo flucitosina como um pró-fármaco de 5-fluorouracilo)

Os efeitos adversos do irinotecano, como a mielossupressão, podem ser exacerbados por outros agentes antineoplásicos que apresentem perfil similar de efeitos adversos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e durante 7 meses após o tratamento. Os homens devem utilizar preservativos durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e durante 4 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de ONIVYDE pegylated liposomal em mulheres grávidas. ONIVYDE pegylated liposomal pode ser nocivo para o feto quando administrado a mulheres grávidas, uma vez que o componente principal, irinotecano, demonstrou ser embriotóxico e teratogénico em animais (ver secção 5.3). Consequentemente, com base nos resultados dos estudos em animais e no mecanismo de ação do irinotecano, ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto quando estritamente necessário. Se ONIVYDE pegylated liposomal for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante a terapêutica, a doente deve ser informada acerca do potencial efeito nocivo para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se ONIVYDE pegylated liposomal ou os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Devido à possibilidade de reações adversas graves ao ONIVYDE pegylated liposomal em lactentes, ONIVYDE pegylated liposomal é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). As doentes não devem amamentar até um mês depois da última dose.

Fertilidade

Não existem dados acerca do impacto de ONIVYDE pegylated liposomal na fertilidade humana. O irinotecano não lipossómico demonstrou causar atrofia dos órgãos reprodutores masculinos e femininos após várias doses diárias de irinotecano em animais (ver secção 5.3). Antes de iniciar a administração de ONIVYDE pegylated liposomal, considerar o aconselhamento aos doentes sobre a preservação de gâmetas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ONIVYDE pegylated liposomal sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Durante o tratamento, os doentes devem ser cautelosos ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina (NALIRIFOX):

As seguintes reações adversas, relacionadas com a administração de ONIVYDE pegylated liposomal, foram notificadas em 370 doentes tratados em combinação com oxaliplatina/5-FU/LV, que não tinham recebido anteriormente quimioterapia para o adenocarcinoma metastático do pâncreas.

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 20\%$) foram diarreia, náuseas, vômitos, diminuição do apetite, fadiga, astenia, neutropenia, diminuição do número de neutrófilos e anemia. As reações adversas mais frequentes e graves ($\geq 5\%$ Grau 3 ou 4) foram diarreia, náuseas, vômitos, diminuição do apetite, fadiga, astenia, neutropenia, diminuição do número de neutrófilos, anemia e hipocalemia. As reações adversas sérias mais frequentes ($\geq 2\%$) foram diarreia, náuseas, vômitos e desidratação.

As reações adversas observadas com ONIVYDE pegylated liposomal que levaram à sua descontinuação permanente ocorreram em 9,5% dos doentes; a reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação foi neutropenia.

Reduções de dose de ONIVYDE pegylated liposomal devido a acontecimentos adversos (independentemente da avaliação de causalidade) ocorreram em 52,4% dos doentes; os acontecimentos adversos mais frequentes que necessitaram de redução de dose ($\geq 5\%$) foram diarreia, náuseas, neutropenia e diminuição do número de neutrófilos.

ONIVYDE pegylated liposomal foi interrompido devido a acontecimentos adversos (independentemente da avaliação de causalidade) em 1,9% dos doentes; os acontecimentos adversos mais frequentes que exigiram interrupção foram reações de hipersensibilidade e reações relacionadas a perfusão que ocorreram em 0,5% dos doentes.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluoracilo e leucovorina:

As reações adversas seguintes, relacionadas com a administração de ONIVYDE pegylated liposomal, foram notificadas em 264 doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas tratados após progressão da doença no seguimento da terapêutica à base de gemcitabina.

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 20\%$) com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV foram: diarreia, náuseas, vômitos, apetite diminuído, neutropenia, fadiga, astenia, anemia, estomatite e pirexia. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) na terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal foram diarreia, vômitos, neutropenia febril, náuseas, pirexia, sepsia, desidratação, choque séptico, pneumonia, insuficiência renal aguda e trombocitopenia.

As frequências de reações adversas que resultaram na descontinuação permanente do tratamento foram de 11% para o braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

As reações adversas notificadas mais frequentemente e que resultaram na descontinuação do tratamento foram infeção e diarreia no braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção são derivadas dos dados dos estudos e da experiência pós-comercialização de ONIVYDE pegylated liposomal.

As reações adversas que podem ocorrer durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal estão resumidas abaixo e são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por categoria de frequência (Tabela 4). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As categorias de frequência utilizadas para reações adversas são: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)* e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas notificadas com a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal

Classes de sistemas de órgãos Frequência*	Em combinação com oxaliplatina/ 5-FU/LV (no estudo NAPOLI-3)	Em combinação com 5-FU/LV (no estudo NAPOLI-1 e na experiência pós-comercialização)
Infecções e infestações		
Frequentes	Sépsis, Infeção do trato urinário, Infeção por Candida, Narofaringite	Choque séptico, Sépsis, Pneumonia, Neutropenia febril, Gastroenterite, Candidíase oral
Pouco frequentes	Diverticulite, Pneumonia, Abscesso anal, Infeção febril, Gastroenterite, Infeção das mucosas, Infeção fúngica oral, Infeção por Clostridium difficile, Conjuntivite, Furúnculo, Herpes simplex, Laringite, Periodontite, Erupção pustulosa. Sinusite, Infeção dentária, Infeção fúngica vulvovaginal	Septicemia biliar
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)		
Pouco frequentes	Edema peritumoral	
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes	Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia	Neutropenia, Leucopenia, Anemia, Trombocitopenia
Frequentes	Neutropenia febril, Leucopenia, Linfopenia	Linfopenia
Pouco frequentes	Pancitopenia, Anemia hemolítica	
Doenças do sistema imunitário		
Pouco frequentes	Hipersensibilidade	Hipersensibilidade
Desconhecido		Reação anafilática/anafilactóide, Angioedema
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes	Hipocalemia, Apetite diminuído	Hipocalemia, Hipomagnesemia, Desidratação, Apetite diminuído
Frequentes	Desidratação, Hiponatremia,	Hipoglicemia,

	Hipofosfatemia, Hipomagnesemia, Hipoalbuminemia, Hipocalcemia	Hiponatremia, Hipofosfatemia
Pouco frequentes	Desequilíbrio electrolítico, Hipercalcemia, Morte de células, Hipocloremia, Gota, Hiperglicemia, Hipercaliemia, Carência de ferro, Malnutrição	
Perturbações do foro psiquiátrico		
Frequentes		Insónia
Pouco frequentes	Insónia, Estado confusional, Depressão, Neurose	
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	Neuropatia periférica, Disgeusia, Parestesia	Tonturas
Frequentes	Tremor, Neurotoxicidade, Disestesia, Síndrome colinérgica, Cefaleia, Tonturas	Síndrome colinérgica, Disgeusia
Pouco frequentes	Convulsões, Hemorragia cerebral. Isquemia cerebral, AVC isquémico, Anosmia, Ageusia, Perturbação do equilíbrio, Hipersónia, Hipostesia, Incapacidade intelectual, Letargia, Deficiência da memória, Pré-síncope, Síndrome, Acidente isquémico transitório	
Afecções oculares		
Frequentes	Visão turva	
Pouco frequentes	Irritação ocular, Acuidade visual diminuída	
Afecções do ouvido e do labirinto		
Pouco frequentes	Vertigens	
Cardiopatias		
Frequentes	Taquicardia	Hipotensão
Pouco frequentes	Angina de peito, Enfarte miocárdico agudo, Palpitações	
Vasculopatias		
Frequentes	Hipotensão, Episódios tromboembólicos	Embolia pulmonar, Episódios tromboembólicos
Pouco frequentes	Hipertensão, Algidez periférica, Hematoma, Flebite	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Frequentes	Embolismo pulmonar, Soluços, Dispneia, Epistaxe	Dispneia, Disfonia
Pouco frequentes	Dor orofaríngea, Tosse, Hiperóxia, Inflamação nasal, Atelectasia, Disfonia, Pneumonite	Hipóxia
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Diarreia, Náuseas, Vômitos, Dor/ desconforto abdominal, Estomatite	Diarreia, Vômitos, Náuseas, Dor abdominal, Estomatite
Frequentes	Colite, Enterocolite, Obstipação, Boca seca, Flatulência, Distensão abdominal, Dispepsia, Afecção de refluxo gastroesofágico, Hemorroidas, Disfagia	Colite, Hemorroidas
Pouco frequentes	Toxicidade gastrointestinal, Obstrução duodenal, Incontinência anal, Úlcera aftosa, Disestesia oral, Dor na boca, Anomalia da língua, Fissura anal, Queilite angular, Disquésia, Parestesia oral, Cárie dentária, Eructação, Afecção gástrica, Gastrite, Perturbação gengival, Dor gengival, Hematoquémia,	Esofagite, Proctite

	Hiperestesia dos tecidos dentários, Íleus paralítico, Tumefacção labial, Ulceração da boca, Espasmo esofágico, Doença periodontal, Hemorragia retal	
Afecções hepatobiliares		
Frequentes	Hiperbilirrubinemia	Hipoalbuminemia
Pouco frequentes	Colangite, Hepatite tóxica, Colestase, Citólise hepática	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes	Alopécia	Alopécia
Frequentes	Pele seca, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Erupção cutânea, Hiperpigmentação cutânea	Prurido
Pouco frequentes	Prurido, Hiperidrose, Dermatite bolhosa, Dermatite esfoliativa generalizada, Eritema, Toxicidade das unhas, Pápula, Petéquias, Psoríase, Pele sensível, Esfoliação cutânea, Lesão da pele, Telangiectasia, Urticária	Urticária, Erupção cutânea, Descoloração das unhas
Desconhecido		Eritema
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Frequentes	Fraqueza muscular, Mialgia, Espasmos musculares	
Pouco frequentes	Artralgia, Dor nas costas, Dor óssea, Dor na extremidade, Poliartrite	
Doenças renais e urinárias		
Frequentes	Lesão renal aguda	Insuficiência renal aguda
Pouco frequentes	Compromisso renal, Insuficiência renal, Disúria, Proteinúria	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		
Pouco frequentes	Secura vulvovaginal	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes	Astenia, Inflamação da mucosa	Pirexia, Edema periférico, Inflamação das mucosas, Astenia
Frequentes	Pirexia, Edema, Arrepios	Reacção associada a perfusão intravenosa, Edema
Pouco frequentes	Mal-estar geral, Deterioração geral do estado físico, Inflamação, Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, Estado gripal, Dor torácica não cardíaca, Dor axilar, Dor torácica, Hipotermia, Dor, Inchaço do rosto, Intolerância à temperatura, Xerose	
Exames complementares de diagnóstico		
Muito frequentes	Peso diminuído	Peso diminuído
Frequentes	Transaminases (ALT e AST) aumentada, Fosfatase alcalina no sangue aumentada, Gamaglutamiltransferase aumentada, Creatininemia aumentada	Bilirrubina aumentada, Transaminases (ALT e AST) aumentadas, Razão normalizada internacional aumentada
Pouco frequentes	Razão normalizada internacional aumentada, Proteína total diminuída, Clearance renal da creatinina diminuída, Intervalo QT prolongado do ECG, Número de monócitos aumentado, Troponina I aumentada	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
Frequentes	Reacção associada a perfusão intravenosa	

*As ocorrências raras não podem ser estimadas a partir do estudo NAPOLI-1 devido à dimensão reduzida da amostra.

Descrição de reações adversas selecionadas

Mielossupressão

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:
Os acontecimentos fatais foram neutropenia febril ou pancitopenia, cada um deles ocorreu em 0,3% dos doentes que receberam o braço NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:
A mielossupressão (neutropenia/leucopenia, trombocitopenia e anemia) foi mais frequente no braço ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV em comparação com o braço de controlo 5-FU/LV.

Neutropenia/leucopenia

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:
Leucopenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 0,8% dos doentes que receberam NALIRIFOX.
No estudo NAPOLI-3, onde ONIVYDE pegylated liposomal mais oxaliplatina/5-FU/LV (NALIRIFOX) foi comparado a gencitabina com nab-paclitaxel (Gem+NabP), os dados de segurança mostraram uma incidência maior de neutropenia relatada no braço Gem+NabP. Neutropenia de grau 3 ou 4, diminuição do número de neutrófilos e neutropenia febril ocorreram em 14,1%, 9,7% e 1,9% (respectivamente) nos doentes que receberam NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:
Neutropenia/leucopenia representou a toxicidade hematológica importante de maior destaque. Foi notificada neutropenia de grau 3 ou superior mais frequentemente nos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4%) em comparação com os doentes tratados com 5-FU/LV (1,5%). Foi notificada febre neutropénica/sepsia mais frequentemente no braço combinado ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [em 4 doentes (3,4%)] em comparação com o braço de controlo 5-FU/LV [em 1 doente (0,7%)].
O tempo mediano até o nadir para neutropenia de grau ≥ 3 é de 23 dias (intervalo 8-104) após a primeira dose de tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocitopenia

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:
Trombocitopenia de grau 3 ou 4 ocorreu em 0,5% dos doentes que receberam NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:
Foi notificada trombocitopenia de grau 3 ou superior em 2,6% dos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e em 0% dos doentes tratados com 5-FU/LV.

Anemia

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:
Anemia de grau 3 ou 4 ocorreu em 7,3% dos doentes que receberam NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:
Foi notificada anemia de grau 3 ou superior em 10,3% dos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e em 6,7% dos doentes tratados com 5-FU/LV.

Insuficiência renal aguda

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-3, o compromisso renal ocorreu em 0,3% dos doentes e foi de Grau 3 ou 4. A insuficiência renal ocorreu com Grau 1 a 4 em 0,5% dos doentes, entre eles 0,3% foi de Grau 3 ou 4. Ocorreu lesão renal aguda de Grau 1 a 4 em 1,1% dos doentes, entre eles 0,8% foram de Grau 3 ou 4 nos doentes a receber NALIRIFOX. Ocorreu aumento da creatinina sanguínea de todos os Graus 1 a 4 em 1,4% dos doentes, entre eles, 0,3% foi de Grau 3 ou 4. A diminuição da depuração renal da creatinina ocorreu com Grau 1 ou 2 em 0,3% dos doentes a receber NALIRIFOX. Houve um caso (0,3%) de insuficiência renal com desfecho fatal no braço NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-1 foram identificados casos de compromisso renal e insuficiência renal aguda, tipicamente em doentes com depleção de volume devido a náuseas/vômitos e/ou diarreia. Foi notificada insuficiência renal aguda em 6 de 117 doentes (5,1%) no braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Diarreia e reações adversas relacionadas

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-3, os dados de segurança mostraram uma maior incidência de diarreia notificada no braço NALIRIFOX para todos os graus e para o grau 3 ou 4. Diarreia de grau 1 a 4 ocorreu em 64,3% dos doentes e diarreia de grau 3 ou 4 ocorreu em 19,5% dos doentes a receber NALIRIFOX. Manifestações de reação colinérgica, como rinite, rinorreia, hipersecreção salivar, rubor, afrontamento e hipersecreção lacrimal, foram notificadas em doentes que receberam NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-1 foi notificada a ocorrência de diarreia de grau 3 ou grau 4 em 12,8% de doentes que receberam ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. No caso dos doentes que tiveram diarreia tardia, o tempo mediano até ao início da diarreia tardia foi de 8 dias após a dose anterior de ONIVYDE pegylated liposomal. Pode ocorrer diarreia precoce, tipicamente no período ≤ 24 horas após a administração da dose, sendo normalmente transitória. A diarreia precoce pode também ser acompanhada por sintomas colinérgicos que podem incluir rinite, salivação aumentada, afrontamento, diaforese, bradicardia, miose e hiperperistaltismo que pode induzir câibras abdominais. A diarreia precoce ocorreu em 29,9% dos doentes e os acontecimentos colinérgicos ocorreram em 3,4% dos doentes que receberam ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Reação à perfusão

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-3 ocorreu uma reação relacionada com a perfusão em 1,4% dos doentes a receber NALIRIFOX. As reações foram todas leves ou moderadas (Grau 1 ou 2).

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-1 foram notificadas reações agudas à perfusão em 6,8% dos doentes no braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Outras populações especiais

Idosos

Globalmente, não foram notificadas diferenças clínicas substanciais na segurança entre os doentes ≥ 65 anos e os doentes < 65 anos de idade.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-3, a idade mediana foi de 65 anos (variando de 20 a 85), 50,1% dos doentes tinham pelo menos 65 anos de idade, com 6,9% dos doentes com 75 anos ou mais. Os dados de segurança por grupos etários estavam em conformidade com os dados do braço NALIRIFOX em toda a população.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-fluouracilo e leucovorina:

No NAPOLI-1, foi observada uma maior frequência de interrupção do tratamento em doentes com idade ≥ 65 anos e < 65 anos no grupo que recebeu tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (14,8% vs 7,9%, respetivamente) e, em alguns casos, as reações adversas não foram resolvidas. As reações adversas de grau 3 ou superior e as reações adversas graves de tratamento urgente foram mais frequentes nos doentes com < 65 anos (84,1% e 50,8%), em comparação com os doentes ≥ 65 anos de idade (68,5% e 44,4%). Por outro lado, os doentes > 75 anos de idade (n=12) tiveram reações adversas graves, adiamentos da dose, reduções da dose e interrupções do tratamento mais frequentemente do que os doentes ≤ 75 anos de idade (n=105), quando receberam tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV no estudo sobre o adenocarcinoma pancreático.

População asiática

No NAPOLI-1, em comparação com os doentes caucasianos, os doentes asiáticos apresentaram uma menor incidência de diarreia [14 (19,2%) de 73 doentes caucasianos apresentaram diarreia \geq grau 3 e 1 de 33 (3,3%) doentes asiáticos apresentou diarreia \geq grau 3], mas uma maior incidência e maior gravidade de neutropenia. Nos doentes que receberam ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, a incidência de neutropenia \geq grau 3 foi maior entre os doentes asiáticos [18 de 33 (55%)] em comparação com os doentes caucasianos [13 de 73 (18%)]. Foi notificada febre neutropénica/sepsia neutropénica em 6% dos doentes asiáticos, em comparação com 1% dos doentes caucasianos. Esta observação é consistente com a análise farmacocinética populacional, a qual demonstrou uma menor exposição ao irinotecano e uma maior exposição ao seu metabolito ativo SN-38 nos doentes asiáticos, em comparação com os doentes caucasianos.

Doentes com compromisso hepático

Em estudos clínicos do irinotecano não lipossómico administrado num regime de doses semanais, os doentes com níveis ligeiramente elevados da bilirrubina sérica total no início do estudo (1,0 a 2,0 mg/dl) apresentaram uma probabilidade significativamente maior de neutropenia de grau 3 ou grau 4 no primeiro ciclo, em comparação com os doentes com níveis de bilirrubina menores que 1,0 mg/dl.

Doentes com alelo UGT1A1

Os indivíduos homozigóticos 7/7 para o alelo UGT1A1*28 apresentam um maior risco de neutropenia devido ao irinotecano não lipossómico. No NAPOLI-1, a frequência de neutropenia \geq grau 3 nestes doentes [2 de 7 (28,6%)] foi semelhante à frequência em doentes não homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 que receberam uma dose inicial de ONIVYDE pegylated liposomal de 70 mg/m² [30 de 110 (27,3%)] (ver secção 5.1). Esta observação não foi avaliada no NAPOLI-3.

Doentes com peso baixo (índice de massa corporal $< 18,5$ kg/m²)

No NAPOLI-1, 5 de 8 doentes com peso baixo apresentaram uma reação adversa de grau 3 ou 4, sobretudo mielossupressão, e foi necessário modificar a dose para 7 dos 8 doentes, p. ex., adiamento da dose, redução da dose ou descontinuação da dose (ver secção 4.4). Esta observação não foi avaliada no NAPOLI-3.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nos estudos clínicos, ONIVYDE pegylated liposomal foi administrado em doses até 210 mg/m² a doentes com diversos cancros. As reações adversas nestes doentes foram semelhantes às notificadas com a dose e o regime recomendados.

Foram notificados casos de sobredosagem com irinotecano não lipossómico administrado em doses com aproximadamente o dobro da dose terapêutica de irinotecano recomendada, as quais podem ser fatais. As reações adversas notificadas mais relevantes são neutropenia grave e diarreia grave.

Não é conhecido qualquer antídoto para a sobredosagem com ONIVYDE pegylated liposomal. Devem ser aplicados todos os cuidados de apoio para evitar a desidratação resultante da diarreia e para tratar quaisquer complicações infecciosas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da Topoisomerase I (TOP1). Código ATC: L01CE02

Mecanismo de ação

A substância ativa de ONIVYDE pegylated liposomal é irinotecano (inibidor da topoisomerase I) encapsulado numa vesícula ou lipossoma de camada lipídica dupla.

Irinotecano é um derivado da camptotecina. As camptotecinas atuam como inibidores específicos da enzima topoisomerase I do ADN. O irinotecano e o respetivo metabolito ativo, SN-38, ligam-se de forma reversível ao complexo topoisomerase I-ADN e induzem lesões no ADN de cadeia simples, bloqueando a bifurcação de replicação do ADN, e são responsáveis pela citotoxicidade. O irinotecano é metabolizado em SN-38 pela carboxilesterase. O SN-38 é aproximadamente 1.000 vezes mais potente que o irinotecano como inibidor da topoisomerase I purificada a partir de linhagens celulares tumorais humanas e de roedores.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos modelos animais, ONIVYDE pegylated liposomal demonstrou expandir os níveis de irinotecano no plasma e prolongar a exposição ao metabolito ativo, SN-38, no local do tumor.

Eficácia e segurança clínicas

NAPOLI-3:

A segurança e eficácia do ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracilo e leucovorina (NALIRIFOX) foi avaliada no NAPOLI-3, um estudo aleatorizado, multicêntrico, aberto, controlado ativamente que incluiu 770 doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas que não tinham recebido quimioterapia previamente no ambiente metastático. A aleatorização foi estratificada por região, metástases hepáticas e estado de performance ECOG. Os doentes foram randomizados (1:1) para receber um dos seguintes braços de tratamento:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² como uma perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos, seguido por oxaliplatina 60 mg/m² como uma perfusão intravenosa ao longo de 120 minutos, seguido por leucovorina 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrado a cada 2 semanas.

Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m² como uma perfusão intravenosa ao longo de 35 minutos, seguido por gemcitabina 1000 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

Os doentes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 iniciaram o ONIVYDE pegylated liposomal na mesma dose (50 mg/m² ONIVYDE pegylated liposomal) e foram monitorizados de perto quanto à segurança.

O tratamento continuou até à progressão da doença definida pelo RECIST V1.1 ou toxicidade inaceitável. As avaliações do estado tumoral foram realizadas no início e a cada 8 semanas subsequentes, conforme avaliado pelo investigador de acordo com o RECIST v1.1.

As principais medidas de eficácia foram a sobrevivência global (OS), a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR).

As características demográficas e clínicas basais dos doentes foram as seguintes: idade mediana de 65 anos (intervalo: 20-85); 50% tinham 65 anos ou mais; 56% do sexo masculino; 83% brancos; 5% asiáticos; 3% negros ou afro-americanos; o estado de performance ECOG era 0 em 43% dos doentes e 1 em 57% dos doentes; 87% apresentavam metástases hepáticas.

O NAPOLI-3 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS e na PFS para o braço NALIRIFOX em comparação com o braço Gem+NabP, conforme definição original das estratificações no plano de análise estatística. A sobrevivência mediana foi de 11,1 meses (IC 95%: 10,0, 12,1; HR 0,84 (IC 95%: 0,71, 0,99); p=0,04) para o braço NALIRIFOX e de 9,2 meses (IC 95%: 8,3, 10,6) para o braço Gem+NabP na análise final. Os resultados de uma análise atualizada da OS são resumidos na Tabela 5 e na Figura 1 (OS).

Tabela 5: Resultados de Eficácia do Estudo Clínico NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Sobrevivência Global Atualizada , cut-off = 03 Outubro 2023		
Número de mortes, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Mediana de sobrevivência global (meses)	11,1	9,2
(IC de 95%)	(10,0 ; 12,1)	(8,3 ; 10,6)
Taxa de risco (IC de 95%) *	0,85 (0,73 ; 0,99)	
Sobrevivência livre de progressão, cut-off = 23 julho 2022**		
Número de mortes, n (%)	249 (65)	259 (67)
Mediana de sobrevivência livre de progressão (meses)	7,4	5,6

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
(IC de 95%)	(6,0 ; 7,7)	(5,3 ; 5,8)
Taxa de risco (IC de 95%) *	0,70 (0,59 ; 0,84)	
valor p †	0,0001	
Taxa de resposta objetiva, cut-off = 23 julho 2022		
ORR (IC de 95%)	41,8 (36,8 ; 46,9)	36,2 (31,4 ; 41,2)
CR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
PR, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX = ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatina/5-fluorouracilo/leucovorina;

Gem+NabP = gemcitabina + nab-paclitaxel;

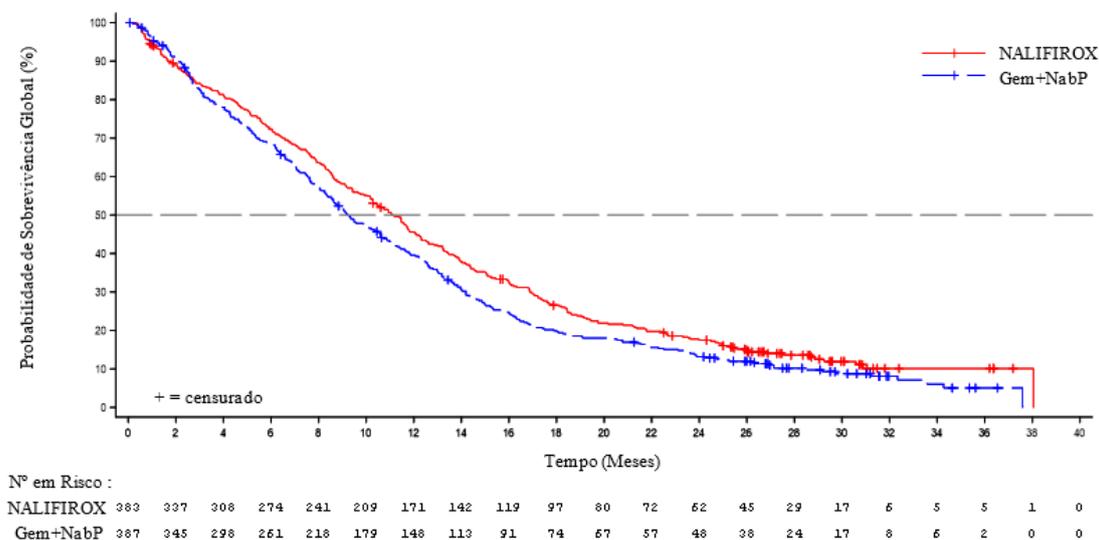
*Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado pelo estado de performance ECOG inicial, região (América do Norte, Leste Asiático e Resto do Mundo) e metástases hepáticas

** Os doentes foram censurados quando iniciaram terapêutica anticancerígena subsequente ou retiraram o consentimento do estudo ou foram perdidos para o acompanhamento (FU) ou se 2 avaliações tumorais consecutivas não foram efetuadas e seguidas de progressão ou morte

† Com base no teste de log-rank estratificado.

Abreviaturas: CR= Resposta completa ; PR= Resposta parcial ; IC = intervalo de confiança

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a Sobrevivência Global Atualizada, cut-off = 03 de outubro de 2023 no NAPOLI-3



NAPOLI-1:

A segurança e eficácia clínicas de ONIVYDE pegylated liposomal foram investigadas num estudo clínico multinacional, aleatorizado, sem ocultação e controlado (NAPOLI-1) que testou dois regimes de tratamento para doentes com adenocarcinoma pancreático metastático com progressão da doença documentada após terapêutica com gemcitabina ou incluindo gemcitabina. O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança clínicas da monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal ou ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV em comparação com um braço de controlo ativo com 5-FU/LV.

Os doentes aleatorizados para o braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV receberam ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m² numa perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos, seguido de LV 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrados de 2 em 2 semanas. Os doentes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 receberam uma dose inicial menor de ONIVYDE pegylated liposomal (ver secção 4.2). Os doentes aleatorizados para o braço 5-FU/LV receberam leucovorina 200 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguida de 5-FU 2.000 mg/m² por via intravenosa ao longo de 24 horas, administrados nos dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 6 semanas. Os doentes aleatorizados para monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal receberam 100 mg/m² numa perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos de 3 em 3 semanas.

Os critérios principais de elegibilidade para doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas no estudo clínico NAPOLI-1 foram Índice de Desempenho de Karnofsky (KPS) \geq 70, nível de bilirrubina normal, níveis de transaminase \leq 2,5 vezes o LSN ou \leq 5 vezes o LSN para doentes com metástases hepáticas e albumina \geq 3,0 g/dl.

No total, 417 doentes foram aleatorizados para o braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N=117), para o braço de monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal (N=151) e para o braço de 5-FU/LV (N=149). A demografia dos doentes e as características da doença no início do estudo foram bem equilibradas entre os braços do estudo.

Na população com intenção de tratar (todos os aleatorizados), a idade mediana foi de 63 anos (intervalo 31-87 anos), 57 % eram do sexo masculino, 61% caucasianos e 33% de etnia asiática. O nível de albumina médio no início do estudo era de 3,6 g/dl e o KPS no início do estudo era de 90-100 em 55% dos doentes. As características da doença incluíram 68% de doentes com metástases hepáticas e 31% com metástases pulmonares; 12% dos doentes não tinham antecedentes de linhas de terapêutica metastática, 56% dos doentes tinham antecedentes de 1 linha de terapêutica metastática, 32% dos doentes tinham antecedentes de 2 ou mais linhas de terapêutica metastática.

Os doentes receberam tratamento até ocorrer progressão da doença ou um nível de toxicidade inaceitável. O parâmetro principal de resultado era a Sobrevida global (OS). Os parâmetros de resultado adicionais incluíam a Sobrevida livre de progressão (PFS) e a Taxa de resposta objetiva (ORR). Os resultados são apresentados na Tabela 6. A sobrevida global encontra-se ilustrada na Figura 2.

Tabela 6 Resultados da eficácia no estudo clínico NAPOLI-1

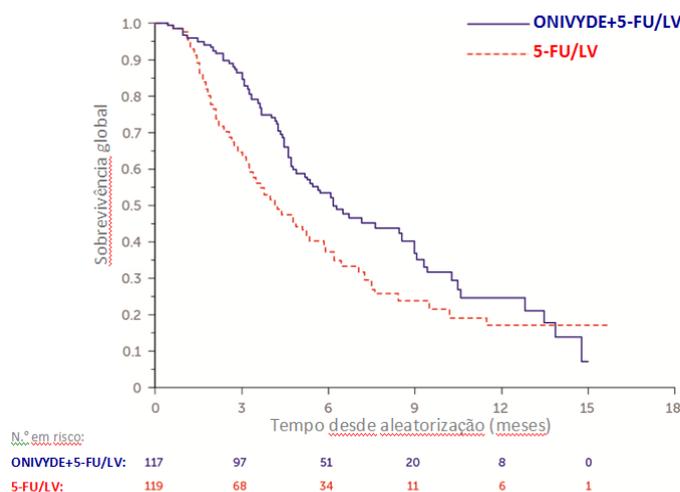
	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sobrevida global¹		
Número de mortes, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS mediana (meses)	6,1	4,2
(Intervalo de confiança (IC) de 95%)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Taxa de risco (IC de 95%) ³	0,67 (0,49-0,92)	
valor p ⁴	0,0122	

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sobrevivência livre de progressão^{1,2}		
Morte ou progressão, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS mediana (meses)	3,1	1,5
(IC de 95%)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Taxa de risco (IC de 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
valor p ⁴	0,0001	
Taxa de resposta objetiva²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
IC de 95% da taxa ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Diferença na taxa (IC de 95%) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
valor p ⁶	< 0,0001	

- 1 A mediana corresponde à estimativa de Kaplan-Meier do tempo de sobrevivência mediano
- 2 De acordo com as normas orientadoras RECIST, v 1.1.
- 3 Análise do modelo de Cox
- 4 Teste *log-rank* não estratificado
- 5 Com base na aproximação da Normal
- 6 Teste exato de Fisher

Abreviaturas: 5-FU/LV=5-fluorouracilo/leucovorina; IC=intervalo de confiança

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier para a Sobrevivência global no NAPOLI-1



No número limitado de doentes com exposição prévia ao irinotecano não lipossómico, não foi demonstrado qualquer benefício de ONIVYDE pegylated liposomal.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ONIVYDE pegylated liposomal em todos os subgrupos da população pediátrica relativamente ao tratamento do cancro pancreático (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A encapsulação lipossómica do irinotecano prolonga a circulação e limita a distribuição relativamente ao irinotecano não lipossómico.

A farmacocinética plasmática do irinotecano total e SN-38 total foi avaliada em doentes com cancro que receberam ONIVYDE pegylated liposomal, em monoterapia ou integrado em quimioterapia combinada, com doses entre 35 e 155 mg/m² em 1058 doentes com cancro usando análise farmacocinética populacional. Os parâmetros farmacocinéticos dos analitos totais irinotecano e SN-38, após a administração de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² como agente único ou como parte da quimioterapia combinada e 50 mg/m² no regime NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal /oxaliplatina/5-FU/LV), são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resumo da Média Geométrica (CV Geométrico) do Irinotecano Total e do SN-38 Total

Dose inicial (mg/m ²)	Estatísticas Descritivas	Irinotecano Total			Total SN-38	
		C _{max} [µg/mL]	AUC _{SS} [dia·µg/mL]	t _{1/2} [dia]	C _{max} [ng/mL]	AUC _{SS} [dia·ng/mL]
50*	N	360	360	360	360	360
	Média Geométrica	25.1	37.8	1.93	2.09	12.1
	Geométrica CV (%)	18.5	73.6	14	42.1	46.6
70**	N	116	116	116	116	116
	Média Geométrica	29.0	46.6	1.91	2.50	14.5
	Geométrica CV (%)	17.6	60.3	8.4	57.3	45.0

AUC_{SS}: Área sob a curva da concentração plasmática em estado estacionário por duas semanas

t_{1/2}: Tempo de semi-vida de eliminação

C_{max} = Concentração plasmática máxima

CV = Coeficiente de variação

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU/leucovorina (NAPOLI-3)

** ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU/leucovorina (NAPOLI-1)

Distribuição

A medição direta do irinotecano lipossômico demonstra que 95% do irinotecano permanece encapsulado no lipossoma durante a circulação. O irinotecano não lipossômico apresenta um grande volume de distribuição (138 l/m²). O volume de distribuição de ONIVYDE pegylated liposomal é 4 L (obtido a partir da análise farmacocinética populacional), o que sugere que ONIVYDE pegylated liposomal está em grande parte restrito ao fluido vascular.

A ligação de ONIVYDE pegylated liposomal a proteínas plasmáticas é desprezível (< 0,44% do irinotecano total em ONIVYDE pegylated liposomal). A ligação do irinotecano não lipossômico a proteínas plasmáticas é moderada (30% a 68%) e o SN-38 apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%).

Biotransformação

O irinotecano libertado da encapsulação lipossômica segue uma via metabólica semelhante à notificada com o irinotecano não lipossômico.

A conversão metabólica do irinotecano para o metabolito ativo SN-38 é mediada por enzimas carboxilesterase. *Estudos in vitro* indicam que o irinotecano, SN-38 e um outro metabolito, ácido aminopentano carboxílico (APC), não inibem as isoenzimas do citocromo P-450. Subsequentemente, o SN-38 é conjugado predominantemente pela enzima UDP-glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1) para formar um metabolito de glucoronido. A atividade da UGT1A1 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que resultam numa atividade enzimática reduzida, p. ex., o polimorfismo UGT1A1*28.

Na análise farmacocinética populacional, não houve associação significativa entre o polimorfismo UGT1A1*28 (homozigótico 7/7 (8%) vs não homozigótico 7/7) e a *clearance* de SN-38.

Eliminação

A eliminação de ONIVYDE pegylated liposomal e do irinotecano não lipossômico não está totalmente descrita para o ser humano.

A excreção urinária de irinotecano não lipossômico é de 11% a 20%, <1% para SN-38 e 3% para SN-38 glucoronido. A excreção biliar e urinária acumulada do irinotecano e respetivos metabolitos (SN-38 e SN-38 glucoronido) ao longo de um período de 48 horas, após a administração de irinotecano não-lipossômico em dois doentes, apresentou-se aproximadamente no intervalo entre 25% (100 mg/m²) e 50% (300 mg/m²).

Compromisso renal

Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado em doentes com compromisso renal. A depuração da creatinina não foi encontrada como uma co-variável significativa na *clearance* de SN-38. Os dados sobre doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min) foram insuficientes para avaliar o seu efeito na farmacocinética (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado em doentes com compromisso hepático. Numa análise farmacocinética populacional, níveis aumentados de bilirrubina estavam associados a uma *clearance* mais baixa de SN-38. Um nível de bilirrubina de 1,14 mg/dL (percentil 95 da população geral) leva a um aumento de 32% na AUC de SN-38 em comparação com o nível mediano de bilirrubina de 0,44 mg/dL (dos 1055 doentes avaliados no modelo, 54 tinham níveis de bilirrubina ≥ 1,14 mg/dL). Não há dados disponíveis em doentes com bilirrubina >2,8 mg/dL). Não se observou um efeito das concentrações elevadas de ALT/AST sobre as concentrações de SN-38 total. Não existem dados disponíveis relativos a doentes com bilirrubina total maior que 2 vezes o LSN.

Outras populações especiais

Idade e sexo

A análise farmacocinética populacional em doentes com 20 a 87 anos de idade, dos quais 11% nos estudos anteriores e 6,9% no NAPOLI-3, tinham ≥ 75 anos, sugere que a idade não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao irinotecano e SN-38.

O género foi encontrado como uma covariável significativa na análise farmacocinética populacional, com um aumento de 28% na AUC do irinotecano e um aumento clinicamente significativo de 32% na AUC do SN-38 em mulheres, quando não ajustado para qualquer outra covariável.

Etnia

A análise farmacocinética populacional mostra que a AUC do irinotecano é 32% menor, o que é clinicamente significativo, em participantes de etnia asiática comparativamente a participantes de outras etnias.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

NAPOLI-3:

Na análise de exposição-segurança focada nos dados de 360 indivíduos incluídos no estudo NAPOLI-3 e tratados com 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-FU, LV e oxaliplatina, a probabilidade de diarreia de Grau 3 e superior ou neutropenia de Grau 3 ou superior pareceu aumentar com a exposição crescente tanto de irinotecano quanto de SN-38. Não foi encontrada uma relação entre exposição e eficácia estatisticamente significativa.

NAPOLI-1:

Numa análise agrupada de 353 doentes, uma maior $C_{m\acute{a}x}$ de SN-38 no plasma foi associada a uma maior probabilidade de ocorrência de neutropenia e uma maior $C_{m\acute{a}x}$ de irinotecano total no plasma foi associada a uma maior probabilidade de ocorrência de diarreia.

No NAPOLI-1, maiores exposições no plasma de irinotecano e SN-38 total para doentes no braço de tratamento ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV foram associadas a OS e PFS mais longos, assim como a uma maior ORR (taxa de resposta objetiva).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos da toxicidade com dose única e repetida em ratinhos, ratos e cães, os órgãos alvo da toxicidade foram o trato gastrointestinal e o sistema hematológico. A gravidade dos efeitos mostrou-se relacionada com a dose e reversível. O nível sem efeito adverso observado (NOAEL) em ratos e cães após a perfusão intravenosa de ONIVYDE pegylated liposomal ao longo de 90 minutos, de 3 em 3 semanas durante 18 semanas foi de 155 mg/m².

Em estudos farmacológicos da segurança com cães, ONIVYDE pegylated liposomal não teve efeito sobre parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, eletrocardiográficos ou respiratórios com doses até 18 mg/kg ou 360 mg/m². Não foram observados indícios de toxicidade relacionada com o SNC nos estudos de toxicidade com dose repetida em ratos.

Potencial genotóxico e carcinogénico

Não foram realizados estudos da genotoxicidade com ONIVYDE pegylated liposomal. O irinotecano não lipossómico e SN-38 mostraram-se genotóxicos *in vitro* no teste de aberração cromossómica em células CHO, assim como no teste de micronúcleo *in vivo* em ratinhos. No entanto, noutros estudos com irinotecano, estes fármacos não mostraram qualquer potencial mutagénico de acordo com o teste de Ames.

Não foram realizados estudos da carcinogenicidade com ONIVYDE pegylated liposomal. Relativamente ao irinotecano não lipossômico, em ratos tratados uma vez por semana durante 13 semanas com a dose máxima de 150 mg/m², não foram observados tumores relacionados com o tratamento 91 semanas após o final do tratamento. Nestas condições, observou-se uma tendência linear significativa na relação entre a dose e a incidência combinada de pólipos do estroma do endométrio e sarcomas do estroma do endométrio. Devido ao seu mecanismo de ação, o irinotecano é considerado potencialmente carcinogénico.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos da toxicidade para a reprodução e desenvolvimento com ONIVYDE pegylated liposomal.

O irinotecano não lipossômico foi teratogénico em ratos e coelhos com doses abaixo da dose terapêutica para o ser humano. Nos ratos, os filhotes de animais tratados apresentaram uma redução da fertilidade quando também exibiam anomalias externas. Isto não foi observado em filhotes morfológicamente normais. Observou-se uma diminuição do peso da placenta durante a gravidez nos ratos e, nos filhotes, uma diminuição da viabilidade fetal e aumento de anomalias comportamentais. O irinotecano não lipossômico provocou atrofia dos órgãos reprodutores masculinos nos ratos e nos cães após várias doses diárias de 20 mg/kg e 0,4 mg/kg, respetivamente. Estes efeitos mostraram-se reversíveis após a cessação do tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lípidos formadores de lipossomas

1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE)

Outros excipientes

Octassulfato de sacarose

Ácido 2- [4- (2-Hidroxiethyl)piperazina-1-il] etanossulfónico (tampão HEPES)

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

ONIVYDE pegylated liposomal não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco não aberto

3 anos

Após a diluição

A estabilidade química e física da dispersão diluída para perfusão foi demonstrada a 15 – 25°C durante um prazo máximo de 6 horas ou no frigorífico (2°C–8°C) durante um prazo máximo de 24 horas.

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha de clorobutilo cinzento e selo de alumínio com uma cápsula destacável, contendo 10 ml de concentrado.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ONIVYDE pegylated liposomal é um medicamento citotóxico e deve ser manuseado com cuidado. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção ao manusear ou administrar ONIVYDE pegylated liposomal. Se a dispersão entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada imediata e exhaustivamente com água e sabão. Se a dispersão entrar em contacto com membranas mucosas, estas devem ser lavadas exhaustivamente com água. Devido à natureza citotóxica do medicamento, as profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE pegylated liposomal.

Preparação da dispersão e administração

ONIVYDE pegylated liposomal é fornecido como uma dispersão lipossómica estéril a uma concentração de 4,3 mg/ml e tem de ser diluído antes da administração, utilizando uma agulha de calibre não superior a 21 gauge. Dilua com solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma dispersão da dose adequada de ONIVYDE pegylated liposomal, diluída num volume final de 500 ml. Inverta a dispersão diluída suavemente para homogeneizar. A dispersão diluída é transparente a ligeiramente branca ou ligeiramente opalescente e não apresenta partículas visíveis.

Para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do pâncreas, ONIVYDE pegylated liposomal deve ser administrado antes da oxaliplatina, seguido de LV e, em seguida, de 5-FU. Para o tratamento de adenocarcinoma metastático do pâncreas em doentes adultos que progrediram após terapia baseada em gemcitabina, ONIVYDE pegylated liposomal deve ser administrado antes da LV seguida por 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal não pode ser administrado como uma injeção de bólus ou como dispersão não diluída.

Tem de ser utilizada uma técnica asséptica durante a preparação da perfusão. ONIVYDE pegylated liposomal destina-se a uma única utilização.

Deve ter-se cuidado para evitar extravasão e o local de perfusão deve ser monitorizado quanto a sinais de inflamação. Em caso de extravasão, recomenda-se a lavagem do local com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e/ou água estéril e a aplicação de gelo.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1130/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de outubro de 2016

Data da última renovação: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.