

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 sucrosofato irinotecano numa formulação lipossómica peguilada).

Um ml de concentrado contém 4,3 mg de irinotecano na forma de base livre anidra (como sal de sucrosofato 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:

- 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

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

Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE do NCI[†]	Ajustes de ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatina/5-FU	
<u>Trombocitopenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número de plaquetas ≥ 100.000 plaquetas/mm ³ (100×10^9 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.	
<u>Leucopenia</u>		
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).	
<u>Grau 2</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).	
<u>Grau 3 ou 4</u>	<p><i>Primeira ocorrência</i></p> <p>Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 80% da dose inicial</p> <p>Reducir a dose de oxaliplatina + 5-FU em 20%</p> <p><i>Segunda ocorrência</i></p> <p>Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 65% da dose inicial</p> <p>Reducir a dose de oxaliplatina + 5-FU em mais 15%</p> <p><i>Terceira ocorrência</i></p> <p>Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50% da dose inicial</p> <p>Reducir a dose de oxaliplatina + 5-FU em mais 15%</p> <p><i>Quarta ocorrência</i></p> <p>Descontinuar o tratamento</p>	
<u>Todas as outras toxicidades*</u> <u>Grau 3 ou 4</u>		
<u>Para náuseas e vômitos</u> <u>Grau ≥ 3</u>		
<u>Síndrome de mão-pé:</u> <u>Grau 3 ou 4</u>		
<u>Toxicidade neurocerebelar de qualquer grau ou toxicidade cardíaca de</u> <u>Grau ≥ 2</u>	<p><i>Primeira ocorrência</i></p> <p>Descontinuar o tratamento</p>	
<u>Reacção anafilática</u>		

Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE do NCI[†]	Ajustes de ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatin/5-FU	
Doença pulmonar intersticial	Primeira ocorrência	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 requeiram 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

Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE[†] do NCI	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 células/mm ³	
Grau 3 ou Grau 4 (< 1.000 células/mm³) ou <u>Febre neutropénica</u>	Primeira ocorrência	Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ² Reducir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²).
	Segunda ocorrência	Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Reducir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²).
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Trombocitopenia	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número de plaquetas ≥ 100.000 plaquetas/mm ³	
Leucopenia	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		

Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE¹ do NCI	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 \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
Grau 2	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).	
Grau 3 ou 4	Primeira ocorrência	Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m^2 Reducir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m^2)
	Segunda ocorrência	Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m^2 Reducir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m^2)
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
<u>Náuseas/vómitos</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até as náuseas/vómitos baixarem para \leq grau 1 ou para o nível verificado antes do início da terapêutica	
Grau 3 ou 4 (apesar de terapêutica antiemética)	Primeira ocorrência	Otimizar a terapêutica antiemética Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m^2
	Segunda ocorrência	Otimizar a terapêutica antiemética Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m^2
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
<u>Toxicidades hepáticas, renais, respiratórias ou outras²</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a reação adversa baixar para \leq grau 1	
Grau 3 ou 4	Primeira ocorrência	Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m^2 Reducir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m^2)
	Segunda ocorrência	Reducir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m^2 Reducir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m^2)
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Reacção anafilática	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Doença pulmonar intersticial	Primeira ocorrência	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)	
		Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até o acontecimento adverso baixar para \leq grau 1
Reações adversas² Grau 3 ou 4	Primeira ocorrência	Reducir 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	Reducir 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 aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (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 $> 38^{\circ}\text{C}$ e número de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm 3) 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 \leq 24 horas após o início da terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal) ou tardivamente ($>$ 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), infecção 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 fíleo 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 \leq 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 infecções graves após a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-FU e leucovorina. Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de infecção.

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 hipocalémia. 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 à perfusão que ocorreram em 0,5% dos doentes.

ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-flouracilo 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 infecção 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	Sepsia, Infecção do trato urinário, Infecção por Candida, Narofaringite	Choque séptico, Sepsia, Pneumonia, Neutropenia febril, Gastroenterite, Candidíase oral
Pouco frequentes	Diverticulite, Pneumonia, Abcesso anal, Infecção febril, Gastroenterite, Infecção das mucosas, Infecção fúngica oral, Infecção por Clostridium difficile, Conjuntivite, Furúnculo, Herpes simplex, Laringite, Periodontite, Erupção pustulosa. Sinusite, Infecção dentária, Infecção 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	Hipocalémia, Apetite diminuído	Hipocalémia, 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, Síncope, Acidente isquémico transitório	
Afeções oculares		
Frequentes	Visão turva	
Pouco frequentes	Irritação ocular, Acuidade visual diminuída	
Afeções 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 trombembólicos	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, Doença pulmonar intersticial (incluindo pneumonite)
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Diarreia, Náuseas, Vómitos, Dor/ desconforto abdominal, Estomatite	Diarreia, Vómitos, 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, Hematoquézia, Hiperestesia dos tecidos dentários, Íleo	Esofagite, Proctite

	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 musculosqueléticas 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 gemitabina 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/vómitos 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 cãibras 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%, respectivamente) 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 ≥ grau 3 e 1 de 33 (3,3%) doentes asiáticos apresentou diarreia ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 infeciosas.

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;

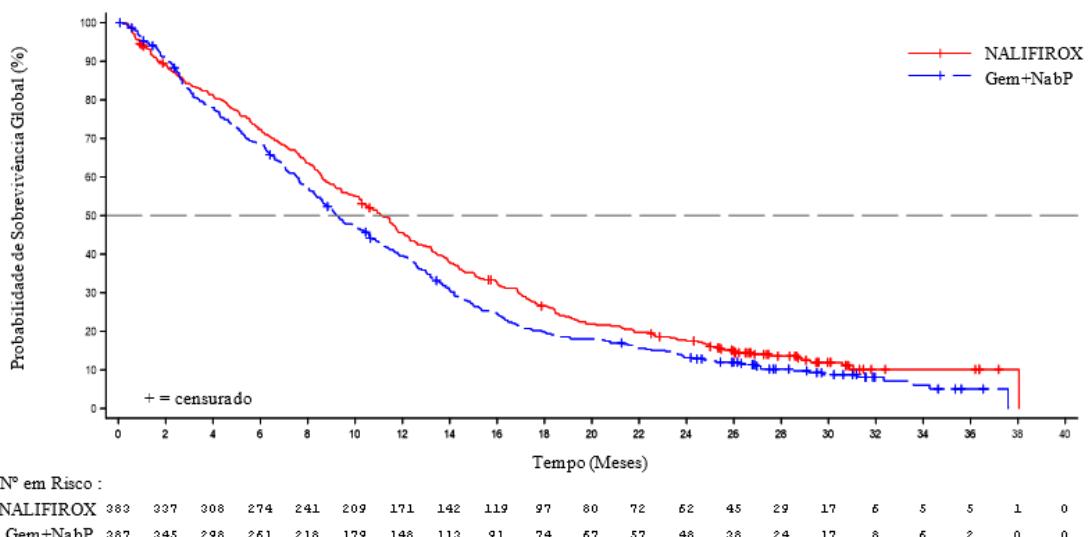
*Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado pelo estado de performance ECOG inicial, região (América do Norte, Leste Asiático e Resto do Mundo) e metástases hepáticas

** 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 Sobrevida 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) ≥ 70, nível de bilirrubina normal, níveis de transaminase ≤ 2,5 vezes o LSN ou ≤ 5 vezes o LSN para doentes com metástases hepáticas e albumina ≥ 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 Sobrevivência global (OS). Os parâmetros de resultado adicionais incluíam a Sobrevivência livre de progressão (PFS) e a Taxa de resposta objetiva (ORR). Os resultados são apresentados na Tabela 6. A sobrevivência 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)
Sobrevivência 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

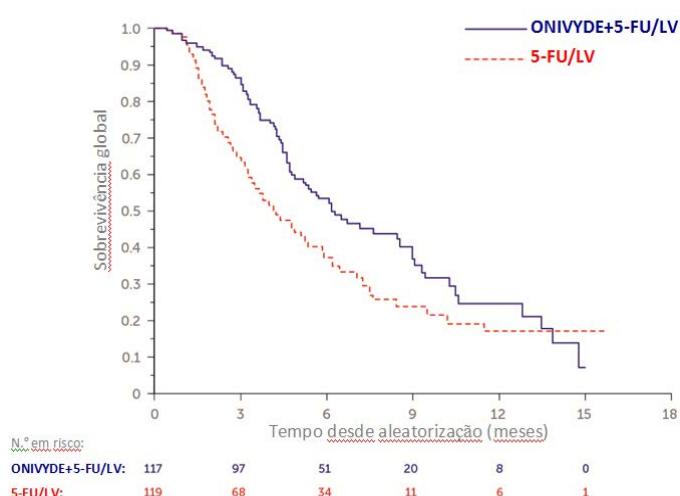
⁴ Teste *log-rank* não estratificado

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 lipossómico demonstra que 95% do irinotecano permanece encapsulado no lipossoma durante a circulação. O irinotecano não lipossómico 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 lipossómico 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 lipossómica segue uma via metabólica semelhante à notificada com o irinotecano não lipossómico.

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-glucoronosil 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 lipossómico não está totalmente descrita para o ser humano.

A excreção urinária de irinotecano não lipossómico 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-lipossómico 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_{máx} de SN-38 no plasma foi associada a uma maior probabilidade de ocorrência de neutropenia e uma maior C_{máx} 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 lipossómico, 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 lipossómico 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 morfologicamente 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 lipossómico 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-fosfocolina (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-Hidroxietil)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 imediatamente e exaustivamente com água e sabão. Se a dispersão entrar em contacto com membranas mucosas, estas devem ser lavadas exaustivamente 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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental 402
83870 Signes
France

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
França

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:
DSPC
Colesterol
MPEG-2000-DSPE
Octassulfato de sacarose
Tampão HEPES
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para dispersão para perfusão.
43 mg/10 ml
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Destina-se a uma única utilização.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após a diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecano) não é equivalente a formulações não lipossómicas. Não é intermutável com estas formulações.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

Citotóxico: manusear com cuidado e seguir os procedimentos especiais para a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

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

EU/1/16/1130/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml, concentrado para dispersão para perfusão
irinotecano
Via IV após a diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

43 mg/10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ONIVYDE pegylated liposomal e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ONIVYDE pegylated liposomal
3. Como ONIVYDE pegylated liposomal é utilizado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ONIVYDE pegylated liposomal
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ONIVYDE pegylated liposomal e para que é utilizado

O que é ONIVYDE pegylated liposomal e como funciona

ONIVYDE pegylated liposomal é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa irinotecano. Esta substância ativa está contida em pequenas partículas de lípidos (gordura) chamadas lipossomas.

O irinotecano pertence a um grupo de medicamentos para o cancro chamados “inibidores da topoisomerase”. Este medicamento bloqueia uma enzima chamada topoisomerase I, a qual está envolvida na divisão do ADN celular. Isto impede a multiplicação e o crescimento das células do cancro, que acabam por morrer.

Os lipossomas deverão acumular-se no interior do tumor e libertar o medicamento lentamente ao longo do tempo, permitindo uma ação mais prolongada.

Para que é utilizado ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal é utilizado para tratar doentes adultos com cancro pancreático metastático (cancro do pâncreas que já se espalhou para outras partes do corpo) cujo cancro não foi previamente tratado ou que já receberam previamente tratamento do cancro com um medicamento chamado gemcitabina.

Para doentes cujo cancro não foi previamente tratado, ONIVYDE pegylated liposomal é utilizado em combinação com outros medicamentos para o cancro, chamados oxaliplatina, 5-fluorouracilo e leucovorina.

Para doentes tratados previamente com gemcitabina, ONIVYDE pegylated liposomal é utilizado em conjunto com outros medicamentos para o cancro, chamados 5-fluorouracilo e leucovorina.

Caso tenha dúvidas sobre o funcionamento de ONIVYDE pegylated liposomal ou o motivo pelo qual este medicamento lhe foi receitado, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ONIVYDE pegylated liposomal

Siga rigorosamente todas as instruções do seu médico. Estas podem ser diferentes das informações gerais contidas neste folheto informativo.

Não utilize ONIVYDE pegylated liposomal

- se tiver antecedentes de alergia grave ao irinotecano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a amamentar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber ONIVYDE pegylated liposomal

- se já tiver tido problemas de fígado ou icterícia
- se já tiver tido doenças pulmonares ou tiver recebido anteriormente medicamentos (fatores estimuladores de colónias) para aumentar o número de células do sangue ou radioterapia
- se estiver a tomar outros medicamentos (consulte a secção “Outros medicamentos e ONIVYDE pegylated liposomal”)
- se estiver a planejar receber uma vacina, uma vez que muitas vacinas não podem ser administradas durante a quimioterapia
- se estiver a fazer uma dieta com controlo da ingestão de sódio, uma vez que este medicamento contém sódio.

Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal

- se sentir subitamente falta de ar, afrontamento, dores de cabeça, erupção na pele ou urticária (erupção com comichão e pequenos inchaços vermelhos na pele que surgem repentinamente), comichão, inchaço em redor dos olhos, sensação de aperto no peito ou na garganta durante a perfusão ou pouco depois da perfusão
- se tiver febre, arrepios ou outros sintomas de infecção
- se tiver diarreia com fezes líquidas frequentes e esta situação não ficar controlada após 12 a 24 horas de tratamento (ver abaixo)
- se tiver falta de ar ou tosse
- se tiver sinais ou sintomas de coágulo sanguíneo, como dor e inchaço repentinos numa perna ou num braço, início súbito de tosse, dor no peito ou dificuldade em respirar.

O que fazer em caso de diarreia

Assim que ocorrer a primeira evacuação de fezes líquidas, comece a beber grandes volumes de líquidos reidratantes (p. ex., água, água gaseificada ou outras bebidas gaseificadas, sopa) para evitar uma perda excessiva de líquidos e sais do seu corpo. Contacte o seu médico imediatamente para obter o tratamento adequado. O seu médico poderá receitar-lhe um medicamento que contém loperamida para iniciar o tratamento em casa, mas este medicamento não pode ser utilizado durante mais de 48 horas consecutivas. Se as fezes soltas persistirem, contacte o seu médico.

Análises do sangue e exames médicos

Antes de iniciar o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal, o seu médico irá realizar análises ao seu sangue (ou outros exames médicos) para determinar a dose inicial ideal para si. Terá de realizar testes (ao sangue ou de outro tipo) durante o tratamento para que o seu médico possa monitorizar o nível de células do sangue e o modo como está a responder ao tratamento. O seu médico poderá ter de ajustar a dose ou o tratamento.

Crianças e adolescentes

A utilização de ONIVYDE pegylated liposomal não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e ONIVYDE pegylated liposomal

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico se já tiver tomado qualquer forma de irinotecano. ONIVYDE pegylated liposomal não pode ser utilizado em vez de outros medicamentos que contêm irinotecano, uma vez que funciona de forma diferente quando está contido em lipossomas e quando é administrado na sua forma livre.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se já estiver a fazer, ou tiver feito recentemente, quimioterapia e/ou radioterapia ou tratamento com o medicamento antifúngico flucitosina.

Além disso, é especialmente importante informar o seu médico se também estiver a tomar os medicamentos seguintes, uma vez que reduzem o nível de irinotecano no seu organismo:

- fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina (medicamentos utilizados no tratamento de convulsões e quedas)
- rifampicina e rifabutina (medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose)
- hipericão (um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão e o humor abatido)

É especialmente importante informar o seu médico se também estiver a tomar os medicamentos seguintes, uma vez que aumentam o nível de irinotecano no seu organismo:

- cetoconazol, itraconazol ou voriconazol (medicamentos utilizados para tratamento de infecções fúngicas)
- claritromicina (um antibiótico utilizado no tratamento de infecções bacterianas)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (medicamentos contra a infecção pelo VIH)
- regorafenib (um medicamento utilizado para o tratamento de certos tipos de cancro)
- telaprevir (um medicamento utilizado no tratamento de uma doença do fígado chamada hepatite C)
- nefazodona (um medicamento utilizado no tratamento da depressão e do humor abatido)
- gemfibrozil (um medicamento utilizado para o tratamento de níveis elevados de gordura no sangue)

ONIVYDE pegylated liposomal com alimentos e bebidas

Evite comer toranjas e beber sumo de toranja enquanto estiver a receber ONIVYDE pegylated liposomal, visto que tal poderá aumentar o nível de irinotecano no seu organismo.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não deve receber ONIVYDE pegylated liposomal se estiver grávida, uma vez que este medicamento pode ser prejudicial para o bebé. Informe o seu médico se estiver grávida ou suspeitar de que possa estar grávida. Fale com o seu médico se estiver a planear engravidar. Se lhe for administrado ONIVYDE pegylated liposomal, não deve amamentar até um mês depois da última dose.

Antes de iniciar este medicamento, fale com o seu médico sobre o possível risco deste medicamento e as opções que podem preservar a sua capacidade de ter filhos.

Durante o seu tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e durante sete meses após o tratamento, deverá escolher um método contraceutivo eficaz da sua preferência, para evitar a gravidez

durante este período. Os homens devem utilizar preservativos durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e durante 4 meses após o tratamento.

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Não pode receber ONIVYDE pegylated liposomal se estiver a amamentar, uma vez que este medicamento pode ser prejudicial para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

ONIVYDE pegylated liposomal pode influenciar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (pode sentir sonolência, tonturas e exaustão durante a utilização de ONIVYDE pegylated liposomal). Deve evitar conduzir, utilizar máquinas ou realizar outras tarefas que exigem atenção plena se sentir sonolência, tonturas ou exaustão.

ONIVYDE pegylated liposomal contém sódio

Este medicamento contém 33,1 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é o equivalente a 1,65 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como ONIVYDE pegylated liposomal é utilizado

ONIVYDE pegylated liposomal apenas pode ser administrado por profissionais de saúde com formação para a administração de medicamentos contra o cancro.

Siga todas as instruções do seu médico ou enfermeiro cuidadosamente.

O seu médico irá decidir as doses que deve receber.

ONIVYDE pegylated liposomal é administrado por gotejamento (perfusão) numa veia, um processo que demora pelo menos 90 minutos, e deve ser administrado como uma única dose.

Se o seu cancro não foi previamente tratado, após receber ONIVYDE pegylated liposomal, serão administrados mais três medicamentos, oxaliplatina, leucovorina e 5-fluorouracilo.

Se o seu cancro foi previamente tratado com um medicamento chamado gemcitabina, depois de receber ONIVYDE pegylated liposomal, serão administrados dois outros medicamentos, leucovorina e 5-fluorouracilo.

O tratamento será repetido de duas em duas semanas.

Em certos casos, pode ser necessário utilizar doses mais pequenas ou fazer intervalos maiores entre as doses.

Poderá receber pré-medicação contra náuseas e vômitos. Se tiver tido suores, cãibras abdominais e salivação em conjunto com evacuação de fezes líquidas precoces e frequentes em tratamentos anteriores com ONIVYDE pegylated liposomal, poderá receber medicamentos adicionais antes de ONIVYDE pegylated liposomal para impedir ou reduzir estas reações nos ciclos de tratamento seguintes.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. É importante ter conhecimento dos efeitos indesejáveis que podem surgir.

O seu médico poderá também receitar-lhe outros medicamentos para ajudar a controlar os efeitos indesejáveis.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se apresentar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- se sentir subitamente inchaço sob a pele (angioedema) e/ou sintomas de possíveis reações anafiláticas/anafilactoides, tais como falta de ar, afrontamento, náuseas, dores de cabeça, erupção na pele ou urticária (erupção com comichão e pequenos inchaços vermelhos na pele que surgem repentinamente), comichão, inchaço em redor dos olhos, sensação de aperto no peito ou garganta durante a perfusão ou pouco depois da perfusão. Reações alérgicas graves podem colocar a vida em risco (pode ser necessário interromper a perfusão e os seus efeitos indesejáveis podem exigir tratamento ou observação médica)
- se tiver febre, arrepios e sinais de infecção (uma vez que estas reações podem exigir tratamento imediato)
- se tiver diarreia persistente (fezes líquidas e frequentes)—ver secção 2

Os outros efeitos indesejáveis que podem ocorrer são os seguintes:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

Alterações nos testes laboratoriais

- Níveis baixos de glóbulos brancos (neutropenia e leucopenia), níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- Nível baixo de plaquetas (trombocitopenia)
- Níveis baixos de sais no organismo (p.ex., potássio, magnésio)

Estômago e intestino

- Diarreia (evacuação frequente de fezes soltas ou aguadas)
- Náuseas e vômitos
- Dor no estômago ou na região do intestino
- Feridas na boca
- Sensação dolorosa e inchaço do revestimento do tubo digestivo (inflamação das mucosas)

Geral

- Perda de peso
- Perda de apetite
- Perda de líquidos corporais (desidratação)
- Cansaço e fraqueza generalizada
- Retenção anormal de líquidos no corpo causando inchaço nos tecidos afetados (edema)
- Febre

Pele

- Perda de cabelo anormal

Sistema Nervoso

- Tonturas
- Danos nos nervos nos braços e pernas causando dor ou dormência, ardor e formigueiro (neuropatia periférica)
- Parestesia, uma sensação como dormência, formigueiro, agulhas e alfinetes
- Mau gosto na boca

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

Alterações nos testes laboratoriais

- Nível baixo de linfócitos, um subtipo de glóbulos brancos com uma função importante no sistema imunitário (linfopenia)
- Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemias)
- Níveis anormalmente baixos de albumina (uma proteína essencial do organismo) no sangue
- Aumento das enzimas do fígado (alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase ou Gamaglutamiltransferase) nas análises ao sangue
- Níveis elevados de fosfatase alcalina no sangue, uma proteína que auxilia em processos químicos específicos no corpo, encontrada em muitas partes do seu corpo. Níveis elevados de fosfatase alcalina no sangue podem ser um sinal de distúrbio no fígado ou nos ossos

- Aumento nos níveis de bilirrubina (um pigmento laranja amarelado resultante da decomposição normal dos glóbulos vermelhos) noutras análises laboratoriais relacionadas com o funcionamento do fígado
- Aumento de outros valores das análises (razão normalizada internacional aumentada) relacionadas com o funcionamento do sistema de coagulação do sangue
- Aumento da creatinina no sangue, um produto que indica que os rins não estão a funcionar adequadamente

Estômago e intestino

- Inflamação do estômago e do intestino (gastroenterite)
- Inflamação no intestino (colite), inflamação do intestino causando diarreia (enterocolite)

Gases, inchaço na barriga

- Indigestão
- Obstipação
- Doença em que o ácido do estômago sobe para o esôfago (Doença do refluxo gastroesofágico)
- Dificuldade em engolir (Disfagia)
- Hemorroidas
- Boca seca

Gerais

- Arrepios
- Insónia
- Reação anormal à perfusão com sintomas como falta de ar, afrontamento, dores de cabeça, sensação de aperto no peito ou na garganta
- Batimento cardíaco rápido
- Visão turva
- Dor de cabeça

Pele

- Comichão
- Pele seca
- Erupção cutânea
- Síndrome mão-pé -:vermelhidão, inchaço e/ou dor nas palmas das mãos e/ou nas solas dos pés.
- Áreas mais escuras na pele (hiperpigmentação)

Sistema Nervoso

- Uma síndrome chamada síndrome colinérgica que inclui suores, salivação e cãibras abdominais
- Toxicidade causando distúrbio neurológico
- Sensação desagradável e anormal ao ser tocado
- Tremores

Infeções

- Infeções, p. ex., infeções fúngicas na boca (candidíase oral), febre com números baixos de glóbulos brancos (neutropenia febril), infeções relacionadas com a administração do medicamento numa veia
- Complicação potencialmente fatal da reação de todo o corpo a uma infeção (choque séptico)
- Infeção dos pulmões (pneumonia)
- Infeção do trato urinário

Vasos sanguíneos

- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Eventos tromboembólicos, formação de um coágulo sanguíneo num vaso sanguíneo (veia ou artéria) ou bloqueio da artéria principal do pulmão ou de um dos respetivos ramos (embolia pulmonar) ou bloqueio devido a um coágulo sanguíneo noutro local da circulação sanguínea (embolia)

Pulmões e vias aéreas

- Alteração da voz, voz rouca ou sussurrante
- Falta de ar
- Inflamação do nariz e da garganta
- Soluços
- Sangramento nasal

Rim

- Problemas súbitos no funcionamento dos rins que podem resultar numa deterioração ou na perda da função renal

Músculos

- Fraqueza muscular, dor muscular, contrações musculares anormais

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Alterações nos testes laboratoriais

- Níveis baixos de todos os tipos de células sanguíneas (pancitopenia)
- Anemia hemolítica, uma quebra excessiva de glóbulos vermelhos
- Número aumentado de monócitos, aumento no nível sanguíneo de monócitos (um subtipo de glóbulo branco)
- Aumento no nível sanguíneo de troponina I, uma proteína que indica dano no coração
- Proteína total diminuída, uma diminuição no nível de proteína no sangue relacionada à função renal ou hepática ou má absorção
- Depuração renal de creatinina diminuída, um nível diminuído de depuração de creatinina, mostra que os rins não estão a funcionar corretamente
- Excesso de proteína na urina
- Nível anormal de sais no sangue
- Nível baixo de cloro no sangue (hipocloremia)
- Níveis altos de ácido úrico no sangue causando sintomas, especialmente inflamação dolorosa nas articulações (gota)
- Nível elevado de açúcar no sangue (hiperglicemia)
- Deficiência de ferro no sangue

Estômago e intestino

- Inflamação do esófago (tubo digestivo)
- Inflamação do revestimento do reto (a parte final do intestino grosso)
- Bloqueio na parte do intestino que sai do estômago (obstrução duodenal)
- Contrações musculares anormais no esófago (tubo que vai da boca ao estômago)
- Perda de movimento nos músculos intestinais (Íleo paralítico)
- Falta de controlo na passagem das fezes (incontinência anal), laceração anal, dificuldade para defecar (dor, esforço ou defecação obstruída)
- Passagem de sangue pelo ânus (hematoquezia)
- Sangramento retal
- Ferida dolorosa dentro da boca (úlcera aftosa), sensação anormal e desagradável na boca, sensações como dormência, formigueiro, agulhas e alfinetes na boca, inflamação nos cantos da boca (ou comissuras orais), perda ou erosão de tecido da boca (ulceração bucal)
- Distúrbio da língua
- Cáries dentárias, distúrbio gengival, doença gengival, aumento da sensibilidade dos dentes, inflamação grave das gengivas
- Distúrbio do estômago, inflamação do revestimento do estômago (gástrite)
- Arroto (eructação)
- Diverticulite (doença que afeta o intestino)

Gerais

- Reação alérgica à substância ativa ou excipientes
- Irritação nos olhos, redução da nitidez da visão, conjuntivite, vermelhidão e desconforto nos olhos
- Vertigens, uma sensação de girar
- Sensação de mal-estar geral (mal-estar)
- Deterioração geral da saúde física
- Área vermelha, dolorosa e frequentemente inchada numa parte do corpo (inflamação)
- Falha de um ou mais órgãos ao mesmo tempo
- Anormalidades na sensação de temperatura, temperatura corporal medida abaixo de 35 °C (Hipotermia)
- Inchaço nos lábios e no rosto
- Sintomas semelhantes aos da gripe, tais como febre alta, dor de garganta, nariz com corrimiento, tosse e arrepios
- Falta de nutrição adequada

- Retenção de líquidos ao redor do tumor
- Transpiração excessiva
- Frio nas extremidades

Pele

- Urticária (manchas avermelhadas e inchadas)
- Toxicidade que causa distúrbios nas unhas, mudança na cor das placas ungueais
- Lesão da pele, vermelhidão da pele (eritema), pele seca, pele sensível
- Erupção na pele com lesões semelhantes a bolhas cheias de pus (erupção cutânea pustulosa)
- Inflamação da pele com bolhas (dermatite bolhosa)
- Dermatite esfoliativa generalizada, escamação ou descamação da pele
- Petéquias, pequenos pontos de sangue sob a pele e Telangiectasia, pequenos vasos sanguíneos vermelhos lineares visíveis
- Doença inflamatória que causa manchas vermelhas e escamosas na pele (Psoríase)
- Secura da vulva e vagina

Sistema Nervoso

- Convulsões
- Hemorragia dentro do cérebro (hemorragia cerebral), interrupção súbita do fluxo sanguíneo no cérebro causada pelo bloqueio do fluxo de sangue para uma parte do cérebro (acidente vascular cerebral isquémico), interrupção temporária do fluxo sanguíneo no cérebro (ataque isquémico transitório)
- Incapacidade de sentir o cheiro (anosmia), perda das funções de paladar da língua (ageusia)
- Sensação de instabilidade ou tontura (distúrbio do equilíbrio)
- Sonolência excessiva
- Redução da sensação ao toque, dor e temperatura
- Limitações no funcionamento cognitivo e habilidades (deficiência intelectual) e falta anormal de energia e acuidade mental (letargia)
- Redução da capacidade de memorizar coisas
- Sensação iminente e transitória de perda de consciência (pré-síncope) e desmaio (síncope)
- Sensação de confusão
- Neurose (um transtorno mental com níveis altos de ansiedade) e depressão

Infeções

- Inflamação sistémica do organismo, provocada por uma infecção da vesícula biliar e dos ductos biliares (septicemia biliar)
- Febre causada por infecção
- Infecção bacteriana causada por um microorganismo chamado Clostridium difficile,
- Infecção mucosa (infecção do revestimento das cavidades corporais)
- Furúnculo, uma infecção bacteriana dos folículos pilosos
- Infecção da laringe (laringite)
- Sinusite, uma inflamação dos seios da face
- Infecção dentária
- Infecção fúngica da boca
- Herpes simplex, infecção viral da boca (como herpes labial) ou dos genitais
- Infecção micótica da vulva e vagina
- Abscesso anal, uma área anal inchada onde o pus se acumulou

Pulmões e vias aéreas

- Disponibilidade reduzida de oxigénio nos tecidos do corpo ou aumento do fornecimento de oxigénio aos tecidos e órgãos do corpo
- Tosse
- Inflamação no nariz
- Colapso de parte ou da totalidade do pulmão (atelectasia)
- Inflamação dos pulmões (pneumonite, doença pulmonar intersticial)

Dor

- Dor, dor torácica não cardíaca, dor na região da axila, dor nas articulações, dor nas costas, dor óssea, dor nas extremidades, dor e inflamação em várias articulações (poliartrite), dor na boca e na garganta (dor orofaríngea)
- Dor no peito
- Dor na boca (parestesia oral)

- Dor nas gengivas
- Dor ao urinar

Coração e vasos sanguíneos

- Angina de peito - dores no peito, mandíbula e costas, desencadeadas por esforço físico e devido a problemas com o fluxo sanguíneo para o coração
- Ataque cardíaco
- Batimento cardíaco forte que pode ser rápido ou irregular
- Atividade elétrica anormal do coração que afeta o seu ritmo (prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma)
- Pressão alta (hipertensão)
- Inflamação de uma veia (flebite)
- Acumulação de sangue sob a pele (hematoma)

Fígado

- Inflamação do ducto biliar, geralmente causada por bactérias (colangite)
- Inflamação do fígado em reação a certas substâncias
- Fluxo reduzido de bile do fígado devido a um bloqueio (colestase)
- Citólise hepática, inflamação do fígado com aumento dos níveis sanguíneos de transaminases, substâncias químicas sanguíneas do fígado que indicam como o fígado está a funcionar

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ONIVYDE pegylated liposomal

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

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

Quando o concentrado tiver sido diluído para perfusão com solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), a dispersão deve ser utilizada assim que possível, mas pode ser conservada à temperatura ambiente (15°C – 25°C) durante um prazo máximo de 6 horas. A dispersão diluída para perfusão pode ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C) durante um prazo máximo de 24 horas antes da utilização. A dispersão diluída tem de ser protegida da luz e não pode ser congelada.

Não deite fora este medicamento na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ONIVYDE pegylated liposomal

- A substância ativa é o irinotecano. Um frasco de 10 ml de concentrado contém 43 mg de irinotecano na forma de base livre anidra (como sal de sucrosofato irinotecano numa formulação lipossómica peguilada).

- Os outros componentes são: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC); colesterol, N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE); octassulfato de sacarose; ácido 2- [4- (2-Hidroxietil)piperazina-1-il] etanossulfónico (tampão HEPES); cloreto de sódio e água para preparações injetáveis. ONIVYDE pegylated liposomal contém sódio. Se estiver a fazer uma dieta com controlo da ingestão de sódio, consulte a secção 2.

Qual o aspeto de ONIVYDE pegylated liposomal e conteúdo da embalagem

ONIVYDE pegylated liposomal é fornecido como uma dispersão lipossómica isotónica, opaca, branca a ligeiramente amarela, num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com 10 ml de concentrado.

Titular da autorização de introdução no mercado

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

Fabricantes

Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes
Chemin Départemental 402
83870 Signes
France

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Lietuva
UAB “SERVIER PHARMA”
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf.: +45 36 44 22 60

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Eesti
Servier Laboratories OÜ

Norge
Servier Danmark A/S

Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
Puh /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Como preparar e administrar ONIVYDE pegylated liposomal

- 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.

- No tratamento de primeira linha do adenocarcinoma metastático do pâncreas, ONIVYDE pegylated liposomal deve ser administrado antes da oxaliplatina, seguido de leucovorina e, posteriormente, de 5-fluorouracilo.
- No tratamento de adenocarcinoma metastático do pâncreas em doentes que progrediram após terapia baseada em gemcitabina, ONIVYDE pegylated liposomal deve ser administrado antes da leucovorina seguida por 5-fluorouracilo.
- ONIVYDE pegylated liposomal não pode ser administrado como uma injeção de bólus ou como dispersão não diluída.
- Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante a preparação da perfusão. ONIVYDE pegylated liposomal destina-se a uma única utilização.
- De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado assim que possível após a diluição. A dispersão diluída para perfusão pode ser conservada à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) durante um prazo máximo de 6 horas ou no frigorífico (2°C – 8°C) durante um prazo máximo de 24 horas antes da utilização. A dispersão diluída deve ser protegida da luz e não deve ser congelada.
- 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.

Como manusear e eliminar ONIVYDE pegylated liposomal

- 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 exaustivamente com água e sabão. Se a dispersão entrar em contacto com membranas mucosas, estas devem ser lavadas exaustivamente com água. Devido à natureza citotóxica do medicamento, as profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE pegylated liposomal.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.