

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosofato de irinotecán en una formulación liposomal pegilada).

Un ml de concentrado contiene 4,3 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosofato de irinotecán en una formulación liposomal pegilada).

Excipiente con efecto conocido

Un ml de concentrado contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para dispersión para perfusión.
Dispersión liposomal isotónica opaca entre blanca y ligeramente amarilla.
El concentrado tiene un pH de 7,2 y una osmolalidad de 295 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ONIVYDE pegylated liposomal está indicado:

- en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico (AF) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico,
- en combinación con 5-FU y AF para el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico en pacientes adultos que han empeorado tras un tratamiento con gemcitabina.

4.2 Posología y forma de administración

ONIVYDE pegylated liposomal únicamente debe ser recetado y administrado a los pacientes por profesionales sanitarios con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

ONIVYDE pegylated liposomal no es equivalente a las formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse.

Posología

ONIVYDE pegylated liposomal no debe administrarse como medicamento único y el tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que deje de ser tolerado por el paciente.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

ONIVYDE pegylated liposomal, oxaliplatino, AF y 5-FU deben administrarse en orden consecutivo. La dosis recomendada de ONIVYDE pegylated liposomal es de 50 mg/m² por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de oxaliplatino 60 mg/m² por vía intravenosa durante 120 minutos, seguidos de 400 mg/m² de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m² de 5-FU por vía intravenosa durante 46 horas. Esta pauta debe administrarse cada 2 semanas.

Si no se tolera bien el tratamiento con oxaliplatino se puede interrumpir y se puede continuar con el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/AF.

En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, la dosis de inicio recomendada de ONIVYDE pegylated liposomal permanece sin cambios y se mantienen en 50 mg/m² administrados por vía intravenosa durante 90 minutos (ver las secciones 5.1 y 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

ONIVYDE pegylated liposomal, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo deben administrarse en orden consecutivo. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE pegylated liposomal es de 70 mg/m² por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400 mg/m² de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m² de 5-FU por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas.

En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio de ONIVYDE pegylated liposomal reducida de 50 mg/m² (ver las secciones 4.8 y 5.1). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m².

Premedicación

Se recomienda administrar premedicación a los pacientes con las dosis habituales de dexametasona (o con un corticoesteroide equivalente) junto con un antagonista de 5-HT₃ (u otro antiemético) al menos 30 minutos antes de la perfusión de ONIVYDE pegylated liposomal.

Ajustes de la dosis

Todas las modificaciones de la dosis se deben basar en la peor toxicidad sufrida con anterioridad. La dosis de AF no necesita ajustarse.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendada para ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatino/5-FU/AF

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI [†]	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /Oxaliplatino/5-FU	
Toxicidades hematológicas		
<u>Neutropenia</u>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$)	
Grado 3 o grado 4 (< 1.000 células/ mm^3) o fiebre neutropénica	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 80% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU un 20%
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 65% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU otro 15%
	Tercera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 50% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU otro 15%
	Cuarta aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$). Las modificaciones de la dosis para la leucopenia y la trombocitopenia se	

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI [†]	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /Oxaliplatino/5-FU	
	basan en la clasificación de las toxicidades según los CTCAE del NCI y son las mismas que las recomendadas más arriba para la neutropenia.	
Toxicidades no hematológicas		
<u>Diarrea</u>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a ≤ grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	
Grado 2	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a ≤ grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	
Grado 3 o 4	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 80% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU un 20%
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 65% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU otro 15%
	Tercera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 50% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU otro 15%
	Cuarta aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Otras toxicidades*</u> Grado 3 o 4	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 80% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU un 20%
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 65% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU otro 15%
	Tercera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal un 50% de la dosis inicial Reducir la dosis de oxaliplatino y 5-FU otro 15%
	Cuarta aparición	Interrumpir el tratamiento
Para grado 3 ≥ nausea y vómito	Reducir la dosis sólo si se produce a pesar de ser tratado con una terapia antiemética óptima	
<u>Síndrome mano y pie: Grado 3 o 4</u>	Primera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Cualquier grado neurocerebeloso o ≥ cardiotoxicidad de grado 2</u>	Primera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Reacción anafiláctica</u>	Primera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Enfermedad pulmonar intersticial</u>	Primera aparición	Interrumpir el tratamiento

* No incluye la astenia ni la anorexia;

[†] NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.), versión actual

Los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 deben iniciar el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal a la misma dosis y deben aplicarse los mismos requisitos de reducción de dosis.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico:

Para los pacientes que inician el tratamiento con 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal y no aumentan la dosis a 70 mg/m², la primera reducción de dosis recomendada es de 43 mg/m² y la segunda reducción de dosis es de 35 mg/m². Los pacientes que requieran una reducción de dosis adicional deben interrumpir el tratamiento.

En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 y sin toxicidades relacionadas con el fármaco durante el primer ciclo de tratamiento (dosis reducida de 50 mg/m²) se puede aumentar la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal hasta una dosis total de 70 mg/m² en ciclos posteriores, en función de la tolerancia individual del paciente.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI ¹	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)	
Toxicidades hematológicas		
<u>Neutropenia</u>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm ³	
<u>Grado 3 o grado 4 (< 1.000 células/mm³) o fiebre neutropénica</u>	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²).
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m ²).
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea ≥ 100.000 plaquetas/mm ³ Las modificaciones de la dosis para la leucopenia y la trombocitopenia se basan en la clasificación de las toxicidades según los CTCAE del NCI y son las mismas que las recomendadas más arriba para la neutropenia.	
Toxicidades no hematológicas ² :		
<u>Diarrea</u>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a ≤ grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	

Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI¹	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)	
Grado 2	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea mejore a \leq grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).	
Grado 3 o 4	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²)
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Náuseas/vómitos</u>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que las náuseas/vómitos mejoren a \leq grado 1 o hasta el valor basal	
Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento antiemético)	Primera aparición	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ²
	Segunda aparición	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ²
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Toxicidades hepáticas, renales, respiratorias o de otro tipo²</u> Grado 3 o 4	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la reacción adversa mejore a \leq grado 1	
	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²)
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m ²)
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
Reacción anafiláctica	Primera aparición	Interrumpir el tratamiento
Enfermedad pulmonar intersticial	Primera aparición	Interrumpir el tratamiento

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.) versión actual

² No incluye la astenia ni la anorexia; la astenia y la anorexia de grado 3 no precisan un ajuste de la dosis.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes homocigotos para el UGT1A1*28

<i>Grado (valor) de la toxicidad según los CTCAE del NCI¹</i>	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (para pacientes homocigotos para el UGT1A1*28 sin aumento previo³ a 70 mg/m²)	
Reacciones adversas² Grado 3 o 4	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el acontecimiento adverso mejore a \leq grado 1	
	<i>Primera aparición</i>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	<i>Segunda aparición</i>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 35 mg/m ² Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	<i>Tercera aparición</i>	Interrumpir el tratamiento
Reacción anafiláctica	<i>Primera aparición</i>	Interrumpir el tratamiento
Enfermedad pulmonar intersticial	<i>Primera aparición</i>	Interrumpir el tratamiento

¹ NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU.), versión actual

² No incluye la astenia ni la anorexia; la astenia y la anorexia de grado 3 no precisan un ajuste de la dosis.

³ En caso de un aumento de dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m² si se tolera en los ciclos siguientes, las modificaciones de la dosis recomendadas deben seguir las indicaciones de la Tabla 1.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio específico sobre insuficiencia hepática con ONIVYDE pegylated liposomal. Se debe evitar el uso de ONIVYDE pegylated liposomal en los pacientes con bilirrubina $> 2,0$ mg/dl, o aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) $> 2,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) o > 5 veces el LSN si existe metástasis hepática (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio específico sobre insuficiencia renal con ONIVYDE pegylated liposomal. No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver las secciones 4.4 y 5.2). No se recomienda usar ONIVYDE pegylated liposomal en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min).

Personas de edad avanzada

El 49,6 % en NAPOLI-3 y el 41 % en NAPOLI-1 de los pacientes tratados con ONIVYDE pegylated liposomal tenían ≥ 65 años. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ONIVYDE pegylated liposomal en niños y adolescentes ≤ 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

ONIVYDE pegylated liposomal se usa por vía intravenosa. El concentrado se debe diluir antes de la administración y administrarse como una perfusión intravenosa única durante 90 minutos. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

ONIVYDE pegylated liposomal es un medicamento citotóxico. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE pegylated liposomal. Las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad grave al irinotecán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

ONIVYDE pegylated liposomal es una formulación liposomal de irinotecán con propiedades farmacocinéticas diferentes a las del irinotecán no liposomal. La concentración y presentación son diferentes a las de las formulaciones de irinotecán no liposomales.

ONIVYDE pegylated liposomal no es equivalente a otras formulaciones de irinotecán no liposomales y no deben intercambiarse.

En el reducido número de pacientes expuestos previamente al irinotecán no liposomal no se ha demostrado ningún beneficio de ONIVYDE pegylated liposomal.

Mielosupresión/neutropenia

Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La neutropenia febril (temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se han observado casos de sepsis con fiebre por neutropenia y consiguiente shock séptico con desenlace mortal en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico tratados con ONIVYDE pegylated liposomal.

Se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento en los pacientes que hayan sufrido acontecimientos hematológicos graves (ver sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia de médula ósea grave no deben recibir tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal.

Los antecedentes de radiación abdominal previa aumentan el riesgo de neutropenia y neutropenia febril graves tras el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal. Se recomienda realizar un estrecho seguimiento de los recuentos celulares sanguíneos y valorar el uso de factores de crecimiento mieloide en los pacientes con antecedentes de radiación abdominal. Se debe actuar con precaución con los pacientes que reciban de forma simultánea ONIVYDE pegylated liposomal y radiación.

Los pacientes con una glucuronidación deficiente de la bilirrubina, como los afectados por el síndrome de Gilbert, pueden tener un mayor riesgo de mielosupresión cuando reciben tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal.

Vacunas y efectos inmunosupresores

La administración de vacunas con microorganismos vivos o de vacunas atenuadas a pacientes inmunodeprimidos por medicamentos antineoplásicos, como ONIVYDE pegylated liposomal, puede provocar infecciones de carácter grave o mortal; por tanto, se debe evitar la vacunación con vacunas con microorganismos vivos. Se pueden administrar vacunas con microorganismos muertos o inactivadas, si bien la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Interacciones con inductores potentes de la CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal no se debe administrar con inductores potentes de la enzima CYP3A4, tales como anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital o carbamazepina), rifampina, rifabutina y hierba de San Juan, a menos que no existan alternativas terapéuticas. No se ha definido la dosis de inicio adecuada para los pacientes que toman dichos anticonvulsivos u otros inductores potentes. Se debe considerar la sustitución por tratamientos no inductores enzimáticos al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal (ver sección 4.5).

Interacciones con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal no se debe administrar con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Se debe interrumpir la administración de inhibidores potentes de la CYP3A4 al menos 1 semana antes de comenzar el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal no se debe administrar con inhibidores potentes de la UGT1A (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) a menos que no existan alternativas terapéuticas.

Diarrea

ONIVYDE pegylated liposomal puede causar diarrea grave y potencialmente mortal. ONIVYDE pegylated liposomal no debe administrarse a pacientes con obstrucción del intestino y enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

Se puede producir diarrea de forma temprana (aparición en ≤ 24 horas después del inicio de ONIVYDE pegylated liposomal) o tardía (> 24 horas) (ver sección 4.8).

A menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina profiláctica o terapéutica en los pacientes que sufran diarrea temprana o síntomas colinérgicos. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de sufrir diarrea retardada que puede ser debilitante y, en raras ocasiones, potencialmente mortal, ya que las deposiciones blandas o acuosas persistentes pueden provocar deshidratación, desequilibrio electrolítico, colitis, úlcera gastrointestinal (GI), infección o sepsis. Tan pronto como aparezcan las primeras deposiciones líquidas, el paciente debe empezar a beber cantidades abundantes de bebidas con electrolitos. Los pacientes deben tener loperamida (o un equivalente) disponible para iniciar un tratamiento para la diarrea de aparición tardía. El tratamiento con loperamida se debe iniciar tan pronto como aparezcan por primera vez deposiciones blandas o mal formadas o en cuanto se produzcan deposiciones más frecuentes de lo normal (máximo de 16 mg/día). Se debe administrar loperamida hasta que el paciente permanezca sin diarrea durante 12 horas como mínimo. Para ayudar a evitar la diarrea grave, suspenda la ingesta de todos los productos que contengan lactosa, mantenga la hidratación y siga una dieta baja en grasas.

Si la diarrea persiste durante más de 24 horas mientras el paciente está tomando loperamida, se debe considerar añadir un antibiótico oral (por ejemplo, fluoroquinolona durante 7 días). La loperamida no se debe utilizar durante más de 48 horas seguidas debido al riesgo de aparición de un íleo paralítico. Si la diarrea persiste durante más de 48 horas, se debe interrumpir la loperamida, vigilar y reponer líquidos y electrolitos y continuar el tratamiento complementario con antibióticos hasta que se resuelvan los síntomas concomitantes.

No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la diarrea se mejore a \leq grado

1. (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento).

Tras una diarrea de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal (ver sección 4.2).

Reacciones colinérgicas

La diarrea de aparición temprana puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, como rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo. En caso de síntomas colinérgicos se debe administrar atropina.

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo las reacciones agudas relacionadas con la perfusión

Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes que recibieron tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal, que consistieron fundamentalmente en erupción, urticaria, edema periorbital o prurito. Por lo general, los acontecimientos nuevos (todos de grado 1 o grado 2) tuvieron lugar al principio del tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal y solo se observaron en 2 de cada 10 pacientes tras la quinta dosis. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones agudas relacionadas con la perfusión, reacciones anafilácticas/anafilactoides y angioedema. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de ONIVYDE pegylated liposomal (ver sección 4.2).

Procedimiento quirúrgico de Whipple previo

Los pacientes que se han sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones graves tras la administración de ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5-FU y ácido folínico. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones.

Trastornos vasculares

ONIVYDE pegylated liposomal se ha asociado con acontecimientos tromboembólicos tales como embolia pulmonar, trombosis venosa y tromboembolia arterial. Se debe obtener una historia médica detallada para identificar a los pacientes con múltiples factores de riesgo en adición a la neoplasia subyacente. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de tromboembolismo e indicarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico o enfermero si aparecen cualquiera de estos signos o síntomas.

Toxicidad pulmonar

Se han producido acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de carácter mortal en pacientes que recibieron irinotecán no liposomal. En el estudio NAPOLI-3, se notificó neumonitis en el 0,3% de los pacientes que recibieron ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino y 5-FU/AF. Entre los factores de riesgo se encuentran la enfermedad pulmonar preexistente, el uso de medicamentos neumotóxicos, los factores estimuladores de colonias y haber recibido radioterapia previa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo para detectar síntomas respiratorios antes y durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal. En un pequeño porcentaje de pacientes que participaron en un estudio clínico con irinotecán se observó un patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. En caso de aparición de disnea, tos y fiebre o empeoramiento de las mismas, se debe interrumpir el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal hasta obtener una evaluación diagnóstica. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE pegylated liposomal en los pacientes con diagnóstico confirmado de EPI (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con hiperbilirrubinemia tuvieron concentraciones más elevadas de SN-38 total (ver sección 5.2), por lo que el riesgo de neutropenia es mayor. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos frecuentes en los pacientes con una bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. Se debe tener precaución en los pacientes con trastorno hepático grave (bilirrubina > 2 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas > 5 veces el LSN). Se necesita proceder con precaución cuando se administre ONIVYDE pegylated liposomal combinado con otros medicamentos hepatotóxicos, especialmente en los pacientes con una insuficiencia hepática preexistente.

Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m²)

En el estudio clínico NAPOLI-1, 5 de los 8 pacientes con peso más bajo del normal sufrieron reacciones adversas de grado 3 o 4, en su mayoría mielosupresión, mientras que 7 de los 8 pacientes necesitaron una modificación de la dosis, por ejemplo, retraso, reducción o interrupción de la dosis. Se debe actuar con precaución cuando se use ONIVYDE pegylated liposomal en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m².

Excipientes

Este medicamento contiene 33,1 mg de sodio por vial equivalente a 1,65% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La información sobre las interacciones medicamentosas con ONIVYDE pegylated liposomal se ha obtenido de las publicaciones científicas sobre el irinotecán no liposomal.

Interacción que afecta al uso de ONIVYDE pegylated liposomal

Inductores potentes de la CYP3A4

Los pacientes que reciben de forma simultánea irinotecán no liposomal y anticonvulsionantes inductores de la enzima CYP3A4, como la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina, tienen una exposición substancialmente menor al irinotecán (reducción del AUC en un 12 % con la hierba de San Juan, un 57 %-79 % con la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina) y el SN-38 (reducción del AUC en un 42 % con la hierba de San Juan, un 36 %-92 % con la fenitoína, el fenobarbital o la carbamazepina). Por tanto, la administración conjunta de ONIVYDE pegylated liposomal e inductores de la CYP3A4 puede reducir la exposición sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal.

Inhibidores potentes de la CYP3A4 y la UGT1A1

En los pacientes que reciben simultáneamente irinotecán no liposomal y ketoconazol, un inhibidor de la CYP3A4 y la UGT1A1, la exposición del SN-38 aumenta en un 109 %. Por tanto, la administración conjunta de ONIVYDE pegylated liposomal y otros inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, zumo de pomelo, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal. Teniendo en cuenta la interacción medicamentosa del irinotecán no liposomal y el ketoconazol, la administración conjunta de ONIVYDE pegylated liposomal y otros inhibidores de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir, regorafenib) también puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal.

Basándose en el análisis farmacocinético de la población, la administración conjunta de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF no altera la farmacocinética de ONIVYDE pegylated liposomal.

Agentes antineoplásicos (incluyendo flucitosina como profármaco de 5-fluorouracilo)

Las reacciones adversas de irinotecán, tales como mielosupresión, pueden verse exacerbadas por otros agentes antineoplásicos con un perfil de reacciones adversas similar.

No se conocen interacciones entre ONIVYDE pegylated liposomal y otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal y durante 7 meses después de concluir el mismo. Los hombres deben

utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo.

Embarazo

No existen suficientes datos sobre el uso del ONIVYDE pegylated liposomal en las mujeres embarazadas. ONIVYDE pegylated liposomal puede provocar daños en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas, ya que su principal ingrediente, el irinotecán, ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico en animales (ver sección 5.3). Por tanto, teniendo en cuenta los resultados de los estudios con animales y el mecanismo de acción del irinotecán, ONIVYDE pegylated liposomal no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si se usa ONIVYDE pegylated liposomal durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el tratamiento, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.

Lactancia

Se desconoce si ONIVYDE pegylated liposomal o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves con ONIVYDE pegylated liposomal en los lactantes, ONIVYDE pegylated liposomal está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Las pacientes no deben dar el pecho hasta un mes después de recibir la última dosis.

Fertilidad

No existen suficientes datos sobre el efecto de ONIVYDE pegylated liposomal en la fertilidad humana. Se ha demostrado que el irinotecán no liposomal causa atrofia en los órganos genitales masculinos y femeninos tras varias dosis diarias de irinotecán en animales (ver sección 5.3). Antes de empezar la administración de ONIVYDE pegylated liposomal se debe considerar aconsejar a los pacientes sobre la preservación de gametos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ONIVYDE pegylated liposomal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Durante el tratamiento, los pacientes deben actuar con precaución mientras conducen o utilizan máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico (NALIRIFOX):

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas con la administración de ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino/5-FU/AF, se notificaron en 370 pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para el adenocarcinoma de páncreas metastásico.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) fueron diarrea, náuseas, vómitos, apetito disminuido, fatiga, astenia, neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido y anemia. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 5\%$ grado 3 o 4) fueron diarrea, náuseas, vómitos, apetito disminuido, fatiga, astenia, neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido, anemia e hipocalcemia. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron diarrea, náuseas, vómitos y deshidratación.

Las reacciones adversas observadas con ONIVYDE pegylated liposomal que condujeron a su interrupción definitiva se produjeron en el 9,5% de los pacientes; la reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción del tratamiento fue la neutropenia.

Las reducciones de dosis de ONIVYDE pegylated liposomal debidas a acontecimientos adversos (independientemente de la evaluación de la causalidad), se produjeron en el 52,4% de los pacientes; los acontecimientos adversos más frecuentes que requirieron una reducción de dosis ($\geq 5\%$) fueron diarrea, náuseas, neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

ONIVYDE pegylated liposomal se suspendió debido a acontecimientos adversos (independientemente de la evaluación de la causalidad), en el 1,9% de los pacientes; los acontecimientos adversos más frecuentes que requirieron la interrupción del tratamiento fueron hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión que ocurrieron en el 0,5% de los pacientes.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico:

Las siguientes reacciones adversas, relacionadas con la administración de ONIVYDE pegylated liposomal, se notificaron en 264 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico tratados tras evolución de la enfermedad después recibir un tratamiento con gemcitabina, .

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 20 %) de ONIVYDE pegylated liposomal +5 FU/AF fueron: diarrea, náuseas, vómitos, apetito disminuido, neutropenia, fatiga, astenia, anemia, estomatitis y pirexia. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥ 2 %) del tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal fueron diarrea, vómitos, neutropenia febril, náuseas, pirexia, sepsis, deshidratación, shock séptico, neumonía, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia.

Los índices de reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente del tratamiento fueron del 11 % en el grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF.

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento notificadas con mayor frecuencia fueron infección y diarrea en el grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en esta sección derivan de los datos de los estudios y experiencia poscomercialización de ONIVYDE pegylated liposomal.

Las reacciones adversas que se pueden producir durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal se resumen a continuación y se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia (tabla 4). Dentro del sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad descendente. Las categorías de frecuencia empleadas para las reacciones adversas son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) * y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal

Frecuencia de la reacción adversa*	En combinación con oxaliplatino/5-FU/AF (en NAPOLI-3)	En combinación con 5-FU/AF (en NAPOLI-1 y en experiencia poscomercialización)
Infecciones e infestaciones		
Frecuentes	Sepsis, infección del tracto urinario, infección por <i>Candida</i> , nasofaringitis	Shock séptico, sepsis, neumonía, neutropenia febril, gastroenteritis, candidiasis oral
Poco frecuentes	Diverticulitis, neumonía, absceso anal, infección febril, gastroenteritis, infección de mucosa, infección fúngica oral, infección por <i>Clostridium difficile</i> , conjuntivitis, furúnculo, herpes simple, laringitis, periodontitis, erupción pustular, sinusitis, infección dental, infección micótica vulvovaginal	Sepsis biliar
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)		
Poco frecuentes	Edema peritumoral	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes	Anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia
Frecuentes	Neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	Linfopenia
Poco frecuentes	Pancitopenia, anemia hemolítica	

Trastornos del sistema inmunológico		
Poco frecuentes	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad
Frecuencia no conocida		Reacción anafiláctica/anafilactoide, angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Hipocalcemia, apetito disminuido	Hipocalcemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido
Frecuentes	Deshidratación, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia	Hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Poco frecuentes	Desequilibrio electrolítico, hipercalcemia, muerte celular, hipocloremia, gota, hiperglucemia, hipercalcemia, déficit de hierro, desnutrición	
Trastornos psiquiátricos		
Frecuentes		Insomnio
Poco frecuentes	Insomnio, estado confusional, depresión, neurosis	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Neuropatía periférica, disgeusia, parestesia	Mareo
Frecuentes	Temblor, neurotoxicidad, disestesia, síndrome colinérgico, cefalea, mareo	Síndrome colinérgico, disgeusia
Poco frecuentes	Crisis, hemorragia cerebral, isquemia cerebral, ictus isquémico, anosmia, ageusia, trastorno del equilibrio, hipersomnia, hipoestesia, discapacidad intelectual, letargia, deterioro de la memoria, presíncope, síncope, accidente isquémico transitorio	
Trastornos oculares		
Frecuentes	Visión borrosa	
Poco frecuentes	Irritación ocular, agudeza visual disminuida	
Trastornos del oído y del laberinto		
Poco frecuentes	Vértigo	
Trastornos cardíacos		
Frecuentes	Taquicardia	Hipotensión
Poco frecuentes	Angina de pecho, infarto agudo de miocardio, palpitaciones	
Trastornos vasculares		
Frecuentes	Hipotensión, eventos tromboembólicos	Embolia pulmonar, eventos tromboembólicos
Poco frecuentes	Hipertensión, frialdad periférica, hematoma, flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Frecuentes	Embolia pulmonar, hipo, disnea, epistaxis	Disnea, disfonía
Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo, tos, hiperoxia, inflamación nasal, atelectasia, disfonía, neumonitis	Hipoxia, Enfermedad pulmonar intersticial (incluida neumonitis)
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor/molestia abdominal, estomatitis	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estomatitis
Frecuentes	Colitis, enterocolitis, estreñimiento, boca seca, flatulencia, distensión abdominal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, disfagia	Colitis, hemorroides
Poco frecuentes	Toxicidad gastrointestinal, obstrucción	Esofagitis, proctitis

	duodenal, incontinencia anal, úlcera aftosa, disestesia oral, dolor oral, trastorno de la lengua, fisura anal, queilitis angular, disquesia, parestesia oral, caries dental, eructos, trastorno gástrico, gastritis, trastorno gingival, dolor gingival, hematoquecia, hiperestesia dental, íleo paralítico, hinchazón de labio, ulceración de la boca, espasmo esofágico, enfermedad periodontal, hemorragia rectal.	
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	Hipoalbuminemia
Poco frecuentes	Colangitis, hepatitis tóxica, colestiasis, citolisis hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Alopecia	Alopecia
Frecuentes	Piel seca, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción, hiperpigmentación de la piel	Prurito
Poco frecuentes	Prurito, hiperhidrosis, dermatitis ampollar, dermatitis exfoliativa generalizada, eritema, toxicidad ungueal, pápula, petequias, psoriasis, piel sensible, exfoliación de la piel, lesión de la piel, telangiectasia, urticaria	Urticaria, erupción, decoloración de las uñas
Frecuencia no conocida		Eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Frecuentes	Debilidad muscular, mialgia, espasmos musculares	
Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en una extremidad, poliartritis	
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes	Lesión renal aguda	Fallo renal agudo
Poco frecuentes	Deterioro renal, fracaso renal, disuria, proteinuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		
Poco frecuentes	Sequedad vulvovaginal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Astenia, inflamación de mucosa	Pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, astenia
Frecuentes	Pirexia, edema, escalofríos	Reacción relacionada con la perfusión, edema
Poco frecuentes	Malestar, deterioro general del estado físico, inflamación, síndrome de disfunción multiorgánica, enfermedad de tipo gripal, dolor torácico no cardíaco, dolor axilar, dolor torácico, hipotermia, dolor, hinchazón de cara, intolerancia a la temperatura, xerosis	
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes	Peso disminuido	Peso disminuido
Frecuentes	Transaminasa elevada (ALT y AST), fosfatasa alcalina en sangre aumentada, Gamma glutamiltransferasa elevada, creatinina en sangre elevada	Bilirrubina elevada, transaminasa elevada (ALT y AST), razón normalizada internacional aumentada
Poco frecuentes	Razón normalizada internacional aumentada, proteína total disminuida, aclaramiento renal de creatinina disminuido, intervalo QT de electrocardiografía prolongado, recuento	

	de monocitos elevado, troponina I aumentada	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión	

* Los casos de frecuencia rara no pueden estimarse del estudio NAPOLI-1 debido al pequeño tamaño de la muestra.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

Los acontecimientos mortales fueron neutropenia febril o pancitopenia, cada una de las cuales se produjo en el 0,3% de los pacientes tratados en el grupo NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

La mielosupresión (neutropenia/leucopenia, trombocitopenia y anemia) fue más frecuente en el grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF que en el grupo control tratado con 5-FU/AF.

Neutropenia/leucopenia

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

Se produjo leucopenia de grado 3 o 4 en el 0,8% de los pacientes que recibieron NALIRIFOX.

En el estudio NAPOLI-3, en el que se comparó ONIVYDE pegylated liposomal más oxaliplatino/5-FU/AF (NALIRIFOX) con gemcitabina más nab-paclitaxel (Gem+NabP), los datos de seguridad mostraron una mayor incidencia de neutropenia en el grupo Gem+NabP. Se produjo neutropenia de grado 3 o 4, recuento de neutrófilos disminuido y neutropenia febril en el 14,1%, el 9,7% y el 1,9% (respectivamente) de los pacientes que recibieron NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

La neutropenia/leucopenia fue la toxicidad hematológica importante más destacada. La neutropenia de grado 3 o superior se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (27,4 %) que en los pacientes tratados con 5-FU/AF (1,5 %). La fiebre por neutropenia/sepsis apareció con mayor frecuencia en el grupo tratado con la combinación ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (en 4 pacientes [3,4 %]) que en el grupo control tratado con 5-FU/AF (en 1 paciente [0,7 %]).

La mediana de tiempo hasta la cifra mínima para neutropenia \geq grado 3 es de 23 (intervalo de 8 a 104) días tras la primera dosis del tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal.

Trombocitopenia

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

Se produjo trombocitopenia de grado 3 o 4 en el 0,5% de los pacientes que recibieron NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

La trombocitopenia de grado 3 o superior se produjo en el 2,6 % de los pacientes tratados con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF y en el 0 % de los pacientes tratados con 5-FU/AF.

Anemia

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

Se produjo anemia de grado 3 o 4 en el 7,3% de los pacientes que recibieron NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

La anemia de grado 3 o superior se produjo en el 10,3 % de los pacientes tratados con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF y en el 6,7 % de los pacientes tratados con 5-FU/AF.

Insuficiencia renal aguda

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-3, el 0,3% de los pacientes presentó insuficiencia renal de grado 3 o 4, el 0,5% presentó insuficiencia renal de grado 1 a 4, de los cuales el 0,3% fue de grado 3 o 4, y el 1,1% presentó lesión renal aguda de grado 1 a 4, de los cuales el 0,8% fue de grado 3 o 4 en pacientes que recibieron NALIRIFOX. El aumento de la creatinina en sangre se produjo con todos los grados 1 a 4 en el 1,4% de los pacientes, entre ellos, el 0,3% fue de grado 3 o 4, la disminución del aclaramiento renal de creatinina se produjo con el grado 1 o 2 en el 0,3% de los pacientes que recibieron NALIRIFOX. Hubo un caso (0,3%) de insuficiencia renal con desenlace fatal en el grupo de NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-1, se ha detectado insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, normalmente en pacientes que sufrieron deshidratación por náuseas/vómitos y/o diarrea. Se notificó insuficiencia renal aguda en 6 de 117 pacientes (5,1 %) en el grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF.

Diarrea y reacciones adversas asociadas

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-3, los datos de seguridad mostraron una mayor incidencia de diarrea notificada en el grupo de NALIRIFOX para todos los grados y para los grados 3 o 4. La diarrea de grado 1 a 4 se produjo en el 64,3% de los pacientes y la diarrea de grado 3 o 4 se produjo en el 19,5% de los pacientes que recibieron el grupo NALIRIFOX. En los pacientes que recibieron NALIRIFOX se notificaron manifestaciones de reacciones colinérgicas como rinitis, rinorrea, hipersecreción salival, rubefacción, sofoco y lagrimeo aumentado.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-1, se produjo diarrea de grado 3 o grado 4 en el 12,8 % de los pacientes que recibieron ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF. La mediana de tiempo hasta la aparición de diarrea tardía en el caso de los pacientes que sufrieron dicho acontecimiento fue de 8 días desde la dosis anterior de ONIVYDE pegylated liposomal. Puede producirse diarrea de aparición temprana, normalmente en un periodo ≤ 24 horas tras la administración de la dosis, que suele ser pasajera. La diarrea de aparición temprana también puede ir acompañada de síntomas colinérgicos, que pueden comprender rinitis, salivación aumentada, rubefacción, diaforesis, bradicardia, miosis e hiperperistaltismo, que puede provocar calambres abdominales. Se produjo diarrea temprana en el 29,9 % y acontecimientos colinérgicos en el 3,4 % de pacientes que recibieron ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF.

Reacción relacionada con la perfusión

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5- fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-3, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 1,4% de los pacientes que recibieron NALIRIFOX. Todas ellas fueron leves o moderadas (Grado 1 y 2).

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5- fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-1, se notificaron reacciones agudas relacionadas con la perfusión en el 6,8 % de los pacientes en el grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF.

Otras poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En general, no se notificaron diferencias clínicas importantes en la seguridad entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes < 65 años.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-3, la mediana de edad fue de 65 años (rango de 20 a 85), el 50,1% de los pacientes tenían al menos 65 años, con un 6,9% de pacientes de 75 años o más. Los datos de seguridad por grupos de edad coincidieron con los datos del grupo de NALIRIFOX en toda la población.

ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico:

En el estudio NAPOLI-1, se observó una mayor frecuencia de interrupción en pacientes entre ≥ 65 años y < 65 años tratados con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (14,8% frente 7,9% respectivamente) y, en algunos casos, las reacciones adversas no desaparecieron. Las reacciones adversas de grado 3 o superior y las reacciones adversas graves emergentes tras el tratamiento fueron más frecuentes en los pacientes < 65 años (84,1 % y 50,8 %) que en los pacientes ≥ 65 años (68,5 % y 44,4 %). Por el contrario, los pacientes > 75 años ($n = 12$) sufrieron reacciones adversas graves, retrasos de la administración de la siguiente dosis, reducciones de la dosis e interrupciones con mayor frecuencia que los pacientes ≤ 75 años ($n = 105$) cuando recibieron tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF en el estudio sobre el adenocarcinoma de páncreas.

Población asiática

En el estudio NAPOLI-1, en comparación con los caucásicos, se observó que los pacientes asiáticos presentaban una menor incidencia de diarrea (14 [19,2 %] de 73 caucásicos sufrieron diarrea de grado ≥ 3 , y 1 de 33 [3,3 %] asiáticos sufrió diarrea de grado ≥ 3), pero una mayor incidencia y gravedad de neutropenia. En los pacientes que recibieron ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF, la incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 [55 %]) que en los pacientes caucásicos (13 de 73 [18 %]). La fiebre por neutropenia/sepsis neutropénica se notificó en el 6 % de los pacientes asiáticos en comparación con el 1 % de los pacientes caucásicos. Estos datos concuerdan con los del análisis farmacocinético de la población, que mostró una menor exposición al irinotecán y una mayor exposición a su metabolito activo, el SN-38, en los asiáticos que en relación con los pacientes de raza blanca.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los estudios clínicos con irinotecán no liposomal administrado de forma semanal, los pacientes con concentraciones séricas basales de bilirrubina total ligeramente elevadas (entre 1,0 y 2,0 mg/dl) tuvieron una probabilidad significativamente mayor de sufrir neutropenia de grado 3 o grado 4 en el primer ciclo que aquellos con concentraciones de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dl.

Pacientes con alelo UGT1A1

Las personas homocigotas (7/7) para el alelo UGT1A1*28 presentan un mayor riesgo de sufrir neutropenia a causa del irinotecán no liposomal. En el estudio NAPOLI-1, la frecuencia de neutropenia de grado ≥ 3 en dichos pacientes (2 de 7 [28,6 %]) fue similar a la de los pacientes no homocigotas para el alelo UGT1A1*28 que recibieron una dosis inicial de 70 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal (30 de 110 [27,3 %]) (ver sección 5.1). Esta observación no se evaluó en el estudio NAPOLI-3.

Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal $< 18,5$ kg/m²)

En el estudio NAPOLI-1, 5 de los 8 pacientes con peso más bajo del normal sufrieron una reacción adversa de grado 3 o 4, en su mayoría mielosupresión, mientras que 7 de los 8 pacientes necesitaron una modificación de la dosis, por ejemplo, retraso, reducción o interrupción de la dosis (ver sección 4.4). Esta observación no se evaluó en el estudio NAPOLI-3.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos, ONIVYDE pegylated liposomal se administró en dosis de hasta 210 mg/m² a pacientes con diversos tipos de cáncer. Las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a las notificadas con la dosis y la pauta posológica recomendadas.

Se han notificado casos de sobredosis con irinotecán no liposomal en dosis de hasta aproximadamente el doble de la dosis terapéutica de irinotecán recomendada, que pueden provocar la muerte. Las reacciones adversas notificadas más significativas fueron neutropenia grave y diarrea grave.

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de ONIVYDE pegylated liposomal. Se debe iniciar el máximo tratamiento de apoyo posible para prevenir la deshidratación causada por la diarrea y tratar las posibles complicaciones infecciosas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la topoisomerasa 1 (TOP1). Código ATC : L01CE02.

Mecanismo de acción

El principio activo de ONIVYDE pegylated liposomal es el irinotecán (inhibidor de la topoisomerasa) encapsulado en una vesícula bicapa lipídica o liposoma.

El irinotecán es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas actúan como inhibidores específicos de la enzima ADN-topoisomerasa I. El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se unen de forma reversible al complejo ADN-topoisomerasa I y producen lesiones en el ADN monocatenario que bloquean la horquilla de replicación y son responsables de la citotoxicidad. El irinotecán es metabolizado por la carboxilesterasa a SN-38. El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que el irinotecán como inhibidor de la topoisomerasa I purificada procedente de estirpes celulares tumorales de seres humanos y roedores.

Efectos farmacodinámicos

Se ha demostrado en modelos animales que ONIVYDE pegylated liposomal amplía las concentraciones plasmáticas del irinotecán y prolonga la exposición a su metabolito activo, el SN-38, en la ubicación del tumor.

Eficacia clínica y seguridad

NAPOLI-3:

La seguridad y eficacia de ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico (NALIRIFOX) se evaluó en el estudio NAPOLI-3, un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado activamente que incluyó a 770 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia en el contexto metastásico. La aleatorización se estratificó por región, metástasis hepáticas y estado funcional ECOG. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir uno de los siguientes grupos de tratamiento:

NALIRIFOX: ONIVYDE pegylated liposomal 50 mg/m² en perfusión intravenosa durante 90 minutos, seguido de oxaliplatino 60 mg/m² en perfusión intravenosa durante 120 minutos, seguido de

ácido folínico 400 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² por vía intravenosa durante 46 horas, administrado cada 2 semanas.

Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m² en perfusión intravenosa durante 35 minutos, seguido de gemcitabina 1.000 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.

Los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 iniciaron el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal a la misma dosis (50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal) y fueron sometidos a un estrecho seguimiento de seguridad.

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad definida por RECIST V1.1 o toxicidad inaceptable. Se realizaron evaluaciones del estado del tumor al inicio del estudio y cada 8 semanas a partir de entonces, según la evaluación del investigador de acuerdo con RECIST v1.1.

Las principales medidas de eficacia fueron la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO).

Los datos demográficos iniciales y las características de los pacientes fueron: mediana de edad de 65 años (intervalo: 20-85); 50% de 65 años o más; 56% varones; 83% blancos; 5% asiáticos; 3% negros o afroamericanos; el estado funcional ECOG fue 0 en el 43% o 1 en el 57% de los pacientes; 87% con metástasis hepáticas.

NAPOLI-3 demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG y la SLP en el grupo de NALIRIFOX con respecto al grupo de Gem+NabP, según la definición de estratos original del plan de análisis estadístico. La mediana de SG fue de 11,1 meses (95% IC: 10,0; 12,1; HR 0,84 (95% IC: 0,71; 0,99); p=0,04) para el grupo de NALIRIFOX y de 9,2 meses (95% IC: 8,3; 10,6) para el grupo de Gem+NabP en el análisis final. Los resultados de un análisis actualizado de la SG se resumen en la Tabla 5 y la Figura 1 (SG).

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio clínico NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Supervivencia global actualizada, fecha de corte = 3 octubre 2023		
Número de muertes, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Mediana de Supervivencia Global (meses)	11,1	9,2
(95% IC)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Hazard Ratio (95% IC) *	0,85 (0,73; 0,99)	
Supervivencia libre de progresión, fecha de corte = 23 julio 2022**		
Muerte o Progresión, n (%)	249 (65)	259 (67)
Mediana de Supervivencia Libre de Progresión (meses)	7,4	5,6
(95% IC)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Hazard Ratio (95% IC) *	0,70 (0,59; 0,84)	
Valor de p [†]	0,0001	
Tasa de respuesta objetiva, fecha de corte = 23 julio 2022		
TRO (95% IC)	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 (N=383)	Gem+NabP (N=387)
--	----------------------	---------------------

NALIRIFOX= ONIVYDE pegylated liposomal +oxaliplatino/5-fluorouracilo/ácido folínico;

Gem+NabP=gemcitabina+nab-paclitaxel

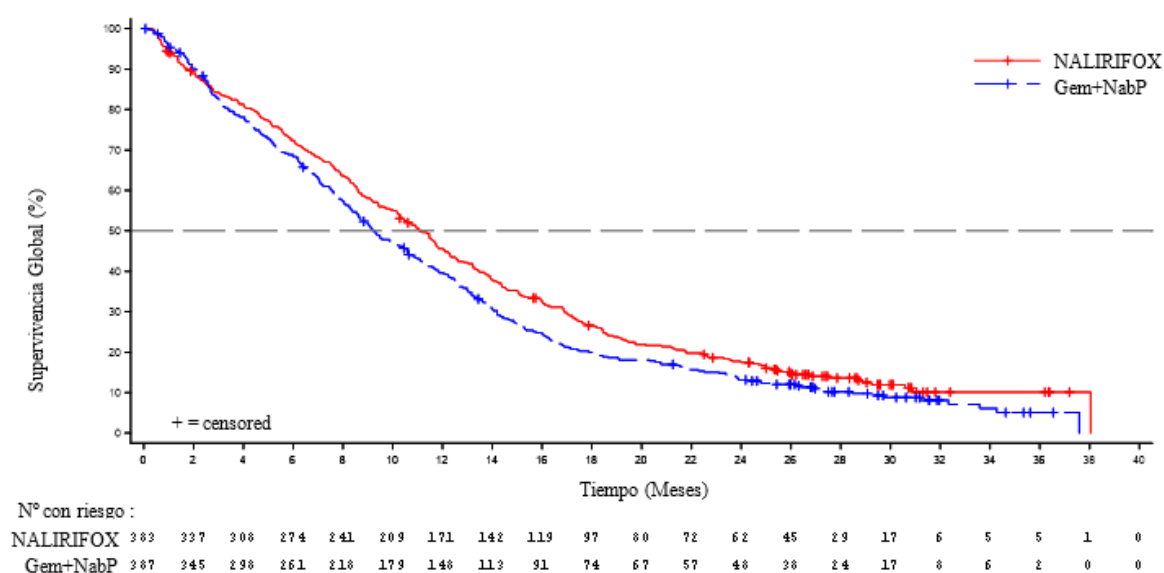
* Según el modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox por estado funcional ECOG basal, región (Norteamérica, Este de Asia y Resto del Mundo) y metástasis hepáticas.

** Se censuró a los pacientes que iniciaron un tratamiento posterior contra el cáncer, que retiraron su consentimiento para el estudio, que se perdieron por el FU o que no se sometieron a 2 evaluaciones tumorales consecutivas y que fueron seguidas de progresión o muerte.

† Basado en la prueba estratificada log-rank.

Abreviaturas: CR=respuesta completa, PR=respuesta parcial; IC=intervalo de confianza

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de Supervivencia global actualizada, fecha de corte = 3 octubre 2023 en NAPOLI-3



NAPOLI-1:

La seguridad y la eficacia de ONIVYDE pegylated liposomal se han investigado en un estudio clínico multinacional, aleatorizado, abierto y controlado (NAPOLI-1) que analizó dos pautas terapéuticas en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con evolución de la enfermedad documentada tras recibir un tratamiento con gemcitabina o que contenía gemcitabina. El estudio se diseñó para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de ONIVYDE pegylated liposomal en monoterapia u ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF en comparación con un grupo control tratado con el medicamento 5-FU/AF.

Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF recibieron ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² en perfusión intravenosa durante 90 minutos, seguido de AF 400 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 se les administró una dosis inicial más baja de ONIVYDE pegylated liposomal (ver sección 4.2). Los pacientes aleatorizados a 5-FU/AF recibieron ácido folínico 200 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.000 mg/m² por vía intravenosa durante 24 horas, administrados los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 6 semanas. Los pacientes aleatorizados a

ONIVYDE pegylated liposomal en monoterapia recibieron 100 mg/m² en perfusión intravenosa durante 90 minutos cada 3 semanas.

Los criterios claves de inclusión para los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico en el estudio clínico NAPOLI-1 fueron un estado funcional ≥ 70 en la escala de Karnofsky (KPS), concentración de bilirrubina normal, concentración de transaminasas $\leq 2,5$ veces el LSN o ≤ 5 veces el LSN en los pacientes con metástasis en hígado y albúmina $\geq 3,0$ g/dl.

Se aleatorizó a un total de 417 pacientes al grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (N = 117), al grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal en monoterapia (N = 151) y al grupo tratado con 5-FU/AF (N = 149). Las características demográficas de los pacientes y de la enfermedad en el momento de su incorporación estaban bien equilibradas entre los distintos grupos del estudio.

En la población por intención de tratar (todos los aleatorizados), la mediana de edad era de 63 años (intervalo: 31-87 años), el 57 % eran hombres, el 61 % eran caucásicos y el 33 % eran asiáticos. La concentración de albúmina basal media era de 3,6 g/dl y la puntuación basal en la escala KPS era de 90-100 en el 55 % de los pacientes. Las características de la enfermedad eran las siguientes: el 68 % de los pacientes tenía metástasis en hígado y el 31 % tenía metástasis de pulmón; el 12 % de los pacientes no había recibido previamente ninguna línea de tratamiento para la metástasis, el 56 % había recibido previamente 1 línea de tratamiento para la metástasis, el 32 % había recibido previamente 2 líneas o más de tratamiento para la metástasis.

Los pacientes recibieron tratamiento hasta la evolución de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La variable primaria fue la Supervivencia global (SG). Otras variables fueron la Supervivencia sin progresión (SSP) y la Tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados se muestran en la tabla 6. La Supervivencia global se ilustra en la figura 2.

Tabla 6 Resultados de eficacia del estudio clínico NAPOLI-1

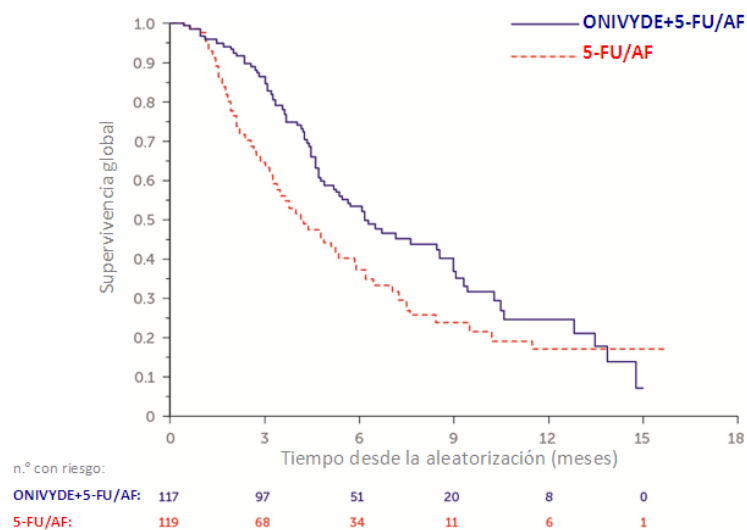
	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (N = 117)	5-FU/AF (N = 119)
Supervivencia global ¹		
Número de muertes, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana de SG (meses)	6,1	4,2
(Intervalo de Confianza (IC) del 95 %)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Hazard Ratio (IC del 95 %) ³	0,67 (0,49-0,92)	
Valor de p ⁴	0,0122	
Supervivencia sin progresión ^{1,2}		
Muerte o progresión, n (%)	83 (71)	92 (77)
Mediana de SSP (meses)	3,1	1,5
(IC del 95 %)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Hazard Ratio (IC del 95 %) ³	0,56 (0,41-0,75)	

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (N = 117)	5-FU/AF (N = 119)
Valor de p ⁴	0,0001	
Tasa de respuesta objetiva ²		
N	19	1
TRO (%) Tasa de Respuesta Objetiva	16,2	0,8
IC del 95 % de la tasa ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Diferencia entre tasas (IC del 95 %) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
Valor de p ⁶	< 0,0001	

- ¹ La mediana es el cálculo de la mediana de tiempo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier
- ² De acuerdo con los criterios RECIST, v. 1.1.
- ³ Análisis mediante el modelo de Cox
- ⁴ Prueba del orden logarítmico sin estratificar
- ⁵ Basado en la aproximación normal
- ⁶ Prueba exacta de Fisher

Abreviaturas: 5-FU/AF = 5-fluorouracilo/ácido folínico; IC = intervalo de confianza

Figura 2 Curva Kaplan-Maier para Supervivencia global en NAPOLI-1



En el reducido número de pacientes expuestos previamente al irinotecán no liposomal no se ha demostrado ningún beneficio de ONIVYDE pegylated liposomal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ONIVYDE pegylated liposomal en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del cáncer pancreático (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La encapsulación del irinotecán en liposomas amplía la circulación y limita la distribución en comparación con las del irinotecán no liposomal.

La farmacocinética plasmática del irinotecán total y del SN-38 total se evaluó en pacientes con cáncer que recibieron ONIVYDE pegylated liposomal, en monoterapia o como parte de una poliquimioterapia, en dosis de entre 35 y 155 mg/m² en 1058 pacientes con cáncer mediante análisis farmacocinético poblacional. En la tabla 7 se presentan los parámetros farmacocinéticos de los analitos irinotecán total y SN-38 total tras la administración de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² como agente único o como parte de la quimioterapia combinada y 50 mg/m² en el régimen NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatino/5-FU/AF).

Tabla 7: Resumen de la media geométrica (CV geométrico) Irinotecán total y SN-38 total

Dosis de inicio (mg/m ²)	Estadísticas Descriptivas	Irinotecán total			SN-38 total	
		C _{max} [µg/mL]	AUC _{SS} [día·µg/mL]	t _{1/2} [día]	C _{max} [ng/mL]	AUC _{SS} [día·ng/mL]
50*	N	360	360	360	360	360
	Media geométrica	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	CV geométrico (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Media geométrica	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	CV geométrico (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{SS}: Área bajo la curva de concentración plasmática en estado estacionario por dos semanas

t_{1/2}: Semivida de eliminación terminal

C_{max} = concentración plasmática máxima

CV = coeficiente de variación

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatino/5-FU/ácido folínico (NAPOLI-3)

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

Distribución

La medición directa del irinotecán liposomal muestra que el 95 % del irinotecán permanece encapsulado en los liposomas durante la circulación. El irinotecán no liposomal muestra un gran volumen de distribución (138 l/m²). El volumen de distribución de ONIVYDE pegylated liposomal es de 4 l (obtenidos a partir de análisis farmacocinéticos poblacionales) lo que indica que ONIVYDE pegylated liposomal se encuentra en su mayor parte restringido al líquido intravascular.

La unión a proteínas plasmáticas de ONIVYDE pegylated liposomal es insignificante (< 0,44 % del irinotecán total de ONIVYDE pegylated liposomal). La unión a proteínas plasmáticas del irinotecán no liposomal es moderada (entre el 30 % y el 68 %), y el SN-38 se une ampliamente a las proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente un 95 %).

Biotransformación

El irinotecán liberado de la encapsulación en liposomas sigue una vía metabólica similar a la notificada con el irinotecán no liposomal.

En la transformación metabólica del irinotecán en el metabolito activo SN-38 actúan como mediadoras las enzimas carboxilesterasas. *Los estudios in vitro* indican que el irinotecán, el SN-38 y otro metabolito, el ácido aminopentano carboxílico (APC), no inhiben las isoenzimas del citocromo P-450.

El SN-38 es posteriormente conjugado principalmente por la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) para formar un metabolito glucurónido. La actividad de la UGT1A1 es menor en las personas con polimorfismos genéticos que producen una disminución de la actividad enzimática, como el polimorfismo del UGT1A1*28. En el análisis farmacocinético poblacional, no hubo asociación significativa entre el polimorfismo UGT1A1*28 (homocigotos 7/7 (8%) frente a no homocigotos 7/7) y el aclaramiento de SN-38.

Eliminación

La eliminación de ONIVYDE pegylated liposomal y del irinotecán no liposomal no se ha dilucidado por completo en los seres humanos.

La excreción urinaria del irinotecán no liposomal es de entre un 11 % y un 20 %; la del SN-38 es < 1 % y la del glucurónido de SN-38 es del 3 %. La excreción biliar y urinaria acumulada del irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido de SN-38) durante las 48 horas siguientes a la administración del irinotecán no liposomal en dos pacientes osciló entre aproximadamente el 25 % (100 mg/m²) y el 50 % (300 mg/m²).

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético específico en pacientes con insuficiencia renal. No se determinó que el aclaramiento de creatinina fuera una covariable significativa en el aclaramiento de SN-38. No hubo suficientes datos de pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) para evaluar su efecto en la farmacocinética (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio de farmacocinética específico en pacientes con insuficiencia hepática. En un análisis farmacocinético de la población, el aumento del nivel de bilirrubina se asoció con un menor aclaramiento de SN-38. Un nivel de bilirrubina de 1,14 mg/dl (percentil 95 de la población total) conlleva un aumento del 32% del AUC de SN-38 en comparación con el nivel medio de bilirrubina de 0,44 mg/dl (de los 1055 pacientes evaluados en el modelo, 54 tenían niveles de bilirrubina ≥ 1,14 mg/dl). No se dispone de datos en pacientes con bilirrubina >2,8 mg/dl). Las concentraciones elevadas de ALT/AST no tuvieron efecto alguno en las concentraciones del SN-38 total. No se dispone de datos sobre pacientes con una bilirrubina total de más del doble del LSN.

Otras poblaciones especiales

Edad y sexo

El análisis farmacocinético de la población realizado en pacientes de entre 20 y 87 años, de los cuales el 11 % en estudios previos y el 6,9% en el estudio NAPOLI-3 tenía ≥ 75 años, indica que la edad no posee un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al irinotecán y el SN-38.

El sexo resultó ser una covariable significativa en el análisis PK poblacional, con un aumento del AUC de irinotecán del 28% y un aumento del AUC de SN-38 clínicamente significativo del 32% en mujeres, cuando no se ajustó por ninguna otra covariable.

Etnia

El análisis farmacocinético poblacional muestra que el AUC de irinotecán es un 32% inferior, siendo clínicamente significativo, en participantes de etnia asiática en comparación con participantes de otras etnias.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

NAPOLI-3:

En el análisis de exposición-seguridad centrado en los datos de 360 sujetos incluidos en el estudio NAPOLI-3 y tratados con 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5-FU, AF y oxaliplatino, la probabilidad de diarrea de grado 3 o superior o de neutropenia de grado 3 o

superior, pareció aumentar con el incremento de las exposiciones tanto a irinotecán como a SN-38. La relación exposición-eficacia no resultó estadísticamente significativa.

NAPOLI-1:

En un análisis conjunto de 353 pacientes, se asoció una $C_{\text{máx}}$ plasmática más elevada de SN-38 a una mayor probabilidad de sufrir neutropenia, y una $C_{\text{máx}}$ plasmática más elevada de irinotecán total se asoció a una mayor probabilidad de sufrir diarrea.

En el estudio NAPOLI-1, las exposiciones plasmáticas más elevadas del irinotecán y el SN-38 totales en los pacientes del grupo de tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF se asociaron a una SG y una SSP más duraderas y una TRO (tasa de respuesta objetiva) más alta.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en ratones, ratas y perros, los órganos afectados por la toxicidad fueron el tracto gastrointestinal y el sistema hematológico. La intensidad de los efectos estaba relacionada con la dosis y era reversible. La concentración máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en ratas y perros tras 90 minutos de perfusión intravenosa con ONIVYDE pegylated liposomal una vez cada 3 semanas durante 18 semanas fue de 155 mg/m².

En estudios de seguridad farmacológica en perros, ONIVYDE pegylated liposomal no tuvo ningún efecto en los parámetros cardiovascular, hemodinámico, electrocardiográfico o respiratorio con dosis de hasta 18 mg/kg o 360 mg/m². En los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en ratas no se observaron hallazgos indicativos de toxicidad relacionada con el SNC.

Potencial genotóxico y carcinogénico

No se han realizado estudios de genotoxicidad con ONIVYDE pegylated liposomal. El irinotecán no liposomal y el SN-38 fueron genotóxicos *in vitro* en la prueba de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino (CHO) así como en la prueba de los micronúcleos *in vivo* en ratones. Sin embargo, en otros estudios con irinotecán se ha demostrado que no poseen capacidad mutagénica en la prueba de Ames.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ONIVYDE pegylated liposomal. En lo que respecta al irinotecán no liposomal, en ratas tratadas una vez a la semana con una dosis máxima de 150 mg/m² durante 13 semanas, no se notificaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después de finalizar el mismo. En estas condiciones, existió una tendencia lineal significativa con la dosis para la incidencia de los pólipos del estroma endometrial y las trompas de Falopio y los sarcomas del estroma endometrial combinados. Debido a su mecanismo de acción, el irinotecán se considera un posible carcinógeno.

Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con ONIVYDE pegylated liposomal.

El irinotecán no liposomal fue teratogénico en ratas y conejos en dosis inferiores a la dosis terapéutica para los seres humanos. En las ratas, las crías nacidas de animales tratados y que presentaban anomalías externas mostraron un descenso en la fertilidad. Esto no se observó en las crías morfológicamente normales. En las ratas gestantes se produjo una disminución del peso de la placenta y, en las crías, una reducción en la viabilidad del feto y un aumento en las anomalías conductuales. El irinotecán no liposomal provocó atrofia de los órganos genitales masculinos en las ratas y perros tras varias dosis diarias de 20 mg/kg y 0,4 mg/kg, respectivamente. Estos efectos fueron reversibles tras la suspensión del tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lípidos que forman los liposomas

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE)

Otros excipientes

Octasulfato de sacarosa

Ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperacilil-(1)] etanosulfónico (tampón HEPES)

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

ONIVYDE pegylated liposomal no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Tras la dilución

Se ha demostrado que la dispersión para perfusión diluida permanece química y físicamente estable a 15-25 °C durante un periodo de hasta 6 horas o en la nevera (2 °C-8 °C) durante un plazo no superior a 24 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del medicamento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I con tapón de clorobutilo gris y precinto de aluminio con cápsula de cierre desprendible, con 10 ml de concentrado.

Cada envase contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ONIVYDE pegylated liposomal es un medicamento citotóxico y se debe proceder con precaución durante su manipulación. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE pegylated liposomal. Si la dispersión entra en contacto con la piel, esta debe lavarse concienzudamente de inmediato con agua y jabón. Si la dispersión entra en contacto con las mucosas, estas deben lavarse concienzudamente con agua. Debido a la naturaleza citotóxica del medicamento, las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE pegylated liposomal.

Preparación de la dispersión y administración

ONIVYDE pegylated liposomal se suministra en forma de dispersión liposomal estéril en una concentración de 4,3 mg/ml y se debe diluir antes de la administración utilizando una aguja de calibre no mayor de 21. Diluir con una solución inyectable de glucosa al 5 % o una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) para preparar una dispersión de la dosis correspondiente de ONIVYDE pegylated liposomal diluida hasta obtener un volumen final de 500 ml. Mezclar la dispersión diluida invirtiéndola suavemente. La dispersión diluida es entre transparente, ligeramente blanca y ligeramente opalescente, y no contiene partículas visibles.

Para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma de páncreas metastásico, ONIVYDE pegylated liposomal debe administrarse antes de oxaliplatino, seguido de AF, seguido de 5-FU. Para el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico en pacientes adultos que hayan progresado tras una terapia basada en gemcitabina, ONIVYDE pegylated liposomal se debe administrar antes de AF seguido de 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal no se debe administrar en inyección intravenosa rápida ni como dispersión sin diluir.

Se deben utilizar técnicas asépticas durante la preparación de la perfusión. ONIVYDE pegylated liposomal es solo para un único uso.

Se debe tener cuidado para evitar la extravasación y se debe vigilar el lugar de la perfusión por si aparecen signos de inflamación. En caso de extravasación, se recomienda lavar la zona con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) y/o agua esterilizada y aplicar hielo.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1130/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 octubre 2016

Fecha de la última renovación: 16 julio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>