

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 43 mg di irinotecan base anidra (come sale sucrososfato in formulazione liposomiale pegilata).

Un ml di concentrato contiene 4,3 mg di irinotecan base anidra (come sale sucrososfato in formulazione liposomiale pegilata).

Eccipiente con effetti noti

Un ml di concentrato contiene 0,144 mmol (3,31 mg) di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.
Dispersione liposomiale isotonica opaca bianca o leggermente gialla.
Il concentrato ha un pH di 7,2 e un'osmolalità di 295 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'adenocarcinoma metastatico del pancreas, in associazione con 5-fluorouracile (5-FU) e leucovorin (LV), in pazienti adulti in progressione dopo una terapia a base di gemcitabina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ONIVYDE pegylated liposomal deve essere prescritto e somministrato ai pazienti solamente da operatori sanitari esperti nell'uso di terapie antitumorali.

ONIVYDE pegylated liposomal non è equivalente alle formulazioni di irinotecan non-liposomiali e non deve essere scambiato con esse.

Posologia

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorin e 5-fluorouracile devono essere somministrati in sequenza. La dose e il regime raccomandati di ONIVYDE pegylated liposomal sono 70 mg/m² per via endovenosa nell'arco di 90 minuti, seguiti da 400 mg/m² di LV per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, seguiti da 2.400 mg/m² di 5-FU per via endovenosa nell'arco di 46 ore, somministrati ogni 2 settimane. ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere somministrato come singolo agente.

Per i pazienti dei quali è nota la condizione di omozigosi per l'allele UGT1A1*28 si deve considerare l'impiego di una dose iniziale ridotta di ONIVYDE pegylated liposomal di 50 mg/m² (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Nei cicli successivi, se tollerato, si può prendere in considerazione un incremento della dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m².

Premedicazione

Si raccomanda di somministrare ai pazienti una premedicazione con dosi standard di desametasone (o

un corticosteroide equivalente) insieme a un antagonista istaminergico (5-HT3) (o altro antiemetico) almeno 30 minuti prima dell'infusione di ONIVYDE pegylated liposomal.

Aggiustamenti della dose

Tutte le modifiche delle dosi devono fare riferimento alla peggiore tossicità precedente. La dose di LV non richiede aggiustamenti. Per le tossicità di grado 1 e 2 non sono raccomandate modifiche delle dosi. Per la gestione delle tossicità di grado 3 o 4 correlate a ONIVYDE pegylated liposomal si raccomandano gli aggiustamenti posologici riassunti nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

Per i pazienti che iniziano il trattamento con 50 mg/m² di ONIVYDE pegylated liposomal e che non incrementano la dose a 70 mg/m², la prima riduzione della dose raccomandata è a 43 mg/m² e la seconda è a 35 mg/m². I pazienti che necessitano di un'ulteriore riduzione della dose devono interrompere il trattamento.

Nei pazienti dei quali è nota la condizione di omozigosi per l'UGT1A1*28 e che non presentano tossicità correlate al farmaco durante il primo ciclo di terapia (dose ridotta di 50 mg/m²), nei cicli successivi è possibile incrementare la dose di ONIVYDE pegylated liposomal fino a una dose totale di 70 mg/m² in base alla tolleranza individuale del paziente.

Tabella 1: Modifiche posologiche raccomandate per ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV per le tossicità di grado 3-4 per i pazienti non omozigoti per UGT1A1*28

<i>Grado di tossicità (valore) secondo la v 4.0¹ degli CTCAE dell'NCI</i>	Aggiustamento di ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (per pazienti non omozigoti per UGT1A1*28)	
Tossicità ematologiche		
<u>Neutropenia</u>	Non si deve avviare un nuovo ciclo di terapia prima che la conta dei neutrofili sia ≥ 1.500 cellule/mm ³	
<u>Grado 3 o grado 4 (< 1.000 cellule/mm³) o febbre neutropenica</u>	<i>Prima evenienza</i>	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ² Ridurre la dose di 5-FU del 25% (1.800 mg/m ²)
	<i>Seconda evenienza</i>	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Ridurre la dose di 5-FU di un ulteriore 25% (1.350 mg/m ²)
	<i>Terza evenienza</i>	Interrompere il trattamento
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	Non si deve avviare un nuovo ciclo di terapia prima che la conta delle piastrine sia ≥ 100.000 piastrine/mm ³ Le modifiche delle dosi per la leucopenia e la trombocitopenia si basano sul grado di tossicità secondo i CTCAE dell'NCI e sono le stesse raccomandate sopra per la neutropenia.	
Tossicità non ematologiche²		
<u>Diarrea</u>	Non si deve avviare un nuovo ciclo di terapia prima che la diarrea sia diventata di grado ≤ 1 (2 o 3 evacuazioni al giorno in più rispetto alla frequenza pre-trattamento).	
<i>Grado 2</i>	Non si deve avviare un nuovo ciclo di terapia prima che la diarrea sia diventata di grado ≤ 1 (2 o 3 evacuazioni al giorno in più rispetto alla frequenza pre-trattamento).	

Grado di tossicità (valore) secondo la v 4.0¹ degli CTCAE dell'NCI	Aggiustamento di ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (per pazienti non omozigoti per UGT1A1*28)	
Grado 3 o 4	Prima evenienza	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ² Ridurre la dose di 5-FU del 25% (1.800 mg/m ²)
	Seconda evenienza	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Ridurre la dose di 5-FU di un ulteriore 25% (1.350 mg/m ²)
	Terza evenienza	Interrompere il trattamento
<u>Nausea/vomito</u>	Non si deve avviare un nuovo ciclo di terapia prima che la nausea/il vomito sia diventata(o) di grado ≤ 1 o sia tornata(o) al livello basale	
Grado 3 o 4 (nonostante la terapia antiemetica)	Prima evenienza	Ottimizzare la terapia antiemetica Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ²
	Seconda evenienza	Ottimizzare la terapia antiemetica Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ²
	Terza evenienza	Interrompere il trattamento
<u>Tossicità epatica, renale, respiratoria o altre² tossicità</u> Grado 3 o 4	Non si deve avviare un nuovo ciclo di terapia prima che la reazione indesiderata sia diventata di grado ≤ 1	
	Prima evenienza	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m ² Ridurre la dose di 5-FU del 25% (1.800 mg/m ²)
	Seconda evenienza	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Ridurre la dose di 5-FU di un ulteriore 25% (1.350 mg/m ²)
	Terza evenienza	Interrompere il trattamento
Reazione anafilattica	Prima evenienza	Interrompere il trattamento

¹ V 4.0 degli CTCAE dell'NCI = versione 4.0 dei criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute

² Esclude astenia e anoressia; l'astenia e l'anoressia di grado 3 non richiedono un aggiustamento posologico.

Tabella 2: Modifiche posologiche raccomandate per ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV per le tossicità di grado 3-4 nei pazienti omozigoti per UGT1A1*28

Grado di tossicità (valore) secondo la v 4.0¹	Aggiustamento di ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (per pazienti omozigoti per UGT1A1*28 senza precedente incremento³ a 70 mg/m²)	
Reazioni avverse² grado 3 o 4	Non si deve avviare un nuovo ciclo di terapia prima che l'evento avverso sia diventato di grado ≤ 1	
	Prima evenienza	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m ² Modifica della dose di 5-FU come nella Tabella 1

	Seconda evenienza	Ridurre la dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 35 mg/m ² Modifica della dose di 5-FU come nella Tabella 1
	Terza evenienza	Interrompere il trattamento

- ¹ V 4.0 degli CTCAE dell'NCI = versione 4.0 dei criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute
- ² Esclude astenia e anoressia; l'astenia e l'anoressia di grado 3 non richiedono un aggiustamento posologico.
- ³ Nel caso di aumento della dose di ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m² se tollerato nei cicli successivi, le modifiche delle dosi raccomandate devono seguire la Tabella 1.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi dedicati sulla compromissione epatica con ONIVYDE pegylated liposomal. Si deve evitare di utilizzare ONIVYDE pegylated liposomal nei pazienti con bilirubina > 2,0 mg/dl, o con aspartato amminotransferasi (AST) e alanina amminotransferasi (ALT) > 2,5 volte il limite superiore della norma (LSN) o > 5 volte il LSN in presenza di metastasi epatiche (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi dedicati sul compromissione renale con ONIVYDE pegylated liposomal. Non si raccomanda alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Si sconsiglia l'uso di ONIVYDE pegylated liposomal nei pazienti con compromissione renale severa (CLcr < 30 ml/min).

Anziani

Il 41% dei pazienti trattati con ONIVYDE pegylated liposomal nel programma clinico aveva ≥ 65 anni. Non si raccomanda alcun aggiustamento posologico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ONIVYDE pegylated liposomal nei bambini e negli adolescenti di età ≤ 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

ONIVYDE pegylated liposomal è per uso endovenoso. Il concentrato deve essere diluito prima della somministrazione e somministrato come una singola infusione endovenosa nell'arco di 90 minuti. Per maggiori dettagli, vedere il paragrafo 6.6.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

ONIVYDE pegylated liposomal è un medicinale citotossico. Si raccomanda l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione durante la manipolazione o la somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal. Il personale in gravidanza non deve manipolare ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Controindicazioni

Nell'anamnesi, ipersensibilità severa a irinotecan o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

ONIVYDE pegylated liposomal è una formulazione liposomiale di irinotecan con proprietà farmacocinetiche differenti rispetto a irinotecan non-liposomiale. La concentrazione della dose e la potenza sono differenti rispetto a irinotecan non-liposomiale.

ONIVYDE pegylated liposomal non è equivalente alle formulazioni di altri irinotecan non-liposomiali e non deve essere scambiato con esse.

Nel limitato numero di pazienti esposti in precedenza a irinotecan non-liposomiale, non è stato dimostrato alcun beneficio apportato da ONIVYDE pegylated liposomal.

Mielosoppressione/neutropenia

Durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal si raccomanda il monitoraggio dell'emocromo completo. I pazienti devono essere informati del rischio di neutropenia e del significato della febbre. Il tempo medio al nadir per la neutropenia di grado ≥ 3 è di 23 giorni (intervallo 8-104 giorni) dopo la prima dose di trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal. La neutropenia febbrile (temperatura corporea > 38 °C e conta dei neutrofili ≤ 1.000 cellule/mm³) deve essere trattata d'urgenza in ospedale con antibiotici ad ampio spettro per via endovenosa. ONIVYDE pegylated liposomal deve essere sospeso in presenza di febbre neutropenica o qualora la conta dei neutrofili scendesse al di sotto di 1.500 cellule/mm³. In pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas trattati con ONIVYDE pegylated liposomal è stata osservata sepsi con febbre neutropenica e conseguente shock settico con esito fatale.

Nei pazienti che hanno sviluppato gravi eventi ematologici si raccomanda una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con insufficienza midollare severa non devono essere trattati con ONIVYDE pegylated liposomal.

Una precedente radioterapia addominale aumenta il rischio di neutropenia e neutropenia febbrile severa in seguito al trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal. Nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza un'irradiazione addominale si raccomanda un attento monitoraggio del conteggio delle cellule ematiche; si deve inoltre prendere in considerazione l'uso dei fattori di crescita mieloidi. Si deve prestare particolare attenzione nei pazienti ai quali ONIVYDE pegylated liposomal viene somministrato in concomitanza con l'irradiazione.

Nei pazienti con deficit della glucuronidazione della bilirubina, come quelli affetti dalla sindrome di Gilbert, il rischio di mielosoppressione durante la terapia con ONIVYDE pegylated liposomal può essere maggiore.

Rispetto ai pazienti caucasici, gli asiatici sono più a rischio di sviluppare neutropenia severa e neutropenia febbrile in seguito al trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Effetti immunosoppressivi e vaccini

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati in pazienti immunocompromessi a causa di medicinali chemioterapici, incluso ONIVYDE pegylated liposomal, può dare luogo a infezioni gravi o fatali; per questo motivo si deve evitare di praticare vaccinazioni con vaccini vivi. È possibile somministrare vaccini uccisi o inattivati; tuttavia la risposta a tali vaccini può essere ridotta.

Interazioni con induttori forti del CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere somministrato con induttori forti dell'enzima CYP3A4 come anticonvulsivanti (fenitoina, fenobarbital o carbamazepina), rifampicina, rifabutina e iperico, a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica. La dose iniziale adeguata per i pazienti che assumono questi anticonvulsivanti o altri induttori forti non è stata definita. Si deve prendere in considerazione la sostituzione di questi con terapie prive di attività di induzione enzimatica almeno 2 settimane prima dell'inizio della terapia con ONIVYDE pegylated liposomal (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con inibitori forti di CYP3A4 o con inibitori forti di UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere somministrato con inibitori forti dell'enzima CYP3A4 (per es.: succo di pompelmo, claritromicina, indinavir, itraconazolo, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazolo). Gli inibitori forti del CYP3A4 devono essere sospesi almeno 1 settimana prima di iniziare la terapia con ONIVYDE pegylated liposomal. ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere somministrato con inibitori forti dell'UGT1A (per es.: atazanavir, gemfibrozil, indinavir) a meno che non vi sia alcuna alternativa terapeutica.

Diarrea

La diarrea può manifestarsi precocemente (esordio in ≤ 24 ore dall'inizio di ONIVYDE pegylated liposomal) o tardivamente (> 24 ore) (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti che manifestano diarrea precoce si deve prendere in considerazione la profilassi o il trattamento con atropina, a meno che non sia controindicato. I pazienti devono essere informati del rischio di diarrea tardiva che può essere debilitante e, in rare occasioni, potenzialmente fatale dal momento che feci costantemente sciolte o acquose possono provocare disidratazione, squilibrio elettrolitico, colite, ulcerazione gastrointestinale, infezione o sepsi.

Non appena si presentano le prime feci liquide, il paziente deve iniziare a bere grandi quantità di bevande contenenti elettroliti. I pazienti devono avere loperamide (o un farmaco equivalente) prontamente disponibile per iniziare il trattamento per la diarrea tardiva. L'assunzione della loperamide deve iniziare alla prima comparsa di feci poco formate o sciolte o al primo manifestarsi di una frequenza delle evacuazioni superiore alla norma. La loperamide deve essere somministrata fino a quando il paziente è libero dalla diarrea da almeno 12 ore.

Se la diarrea persiste per più di 24 ore mentre il paziente è in terapia con la loperamide, prendere in considerazione l'aggiunta di un antibiotico orale di supporto (per es.: fluorochinolone per 7 giorni). A causa del rischio di ileo paralitico la loperamide non deve essere utilizzata per più di 48 ore consecutive. Se la diarrea persiste per più di 48 ore, sospendere la loperamide, effettuare un monitoraggio degli elettroliti liquidi e rimpiazzarli, e proseguire la terapia antibiotica di supporto fino alla risoluzione dei sintomi di contorno.

Il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal deve essere posposto fino a quando la diarrea diventa di grado ≤ 1 (2 o 3 evacuazioni al giorno in più rispetto alla frequenza pre-trattamento).

ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere somministrato a pazienti con ostruzione intestinale, e malattia infiammatoria intestinale cronica, fino alla risoluzione.

In seguito a diarrea di grado 3 o 4, la successiva dose di ONIVYDE pegylated liposomal deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni colinergiche

La diarrea a esordio precoce può essere accompagnata da sintomi colinergici quali rinite, salivazione aumentata, rossore, sudorazione, bradicardia, miosi e iperperistalsi. In presenza di sintomi colinergici si deve somministrare atropina.

Reazioni acute all'infusione e reazioni correlate

Nei pazienti sottoposti al trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal sono state segnalate reazioni all'infusione costituite principalmente da eruzione cutanea, orticaria, edema periorbitale o prurito. Nuovi eventi (tutti di grado 1 o di grado 2) si sono verificati di solito durante la fase iniziale del trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal e solo in 2 pazienti su 10 sono stati osservati eventi dopo la quinta dose. Possono verificarsi reazioni da ipersensibilità, inclusa la reazione acuta all'infusione, reazione anafilattica/anafilattoide e angioedema. In caso di gravi reazioni da ipersensibilità, ONIVYDE pegylated liposomal deve essere interrotto.

Precedente procedura di Whipple

I pazienti sottoposti in precedenza a una procedura di Whipple sono a più alto rischio di infezioni

gravi in seguito al trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal associato a 5-FU e LV (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per evidenziare i segni di infezione.

Disturbi vascolari

ONIVYDE liposomiale pegilato è stato associato ad eventi tromboembolici quali embolia polmonare, trombosi venosa e tromboembolia arteriosa. È necessario effettuare una attenta anamnesi per identificare pazienti con molteplici fattori di rischio in aggiunta alla neoplasia sottostante. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi del tromboembolismo e avvisati di contattare immediatamente il proprio medico o l'infermiere qualora tali segni o sintomi si verificano.

Tossicità polmonare

Eventi simili alla malattia polmonare interstiziale (Interstitial Lung Disease, ILD) con esito fatale si sono verificati in pazienti che assumevano irinotecan non-liposomiale. Non sono stati segnalati casi di eventi ILD-simili con la terapia con ONIVYDE pegylated liposomal negli studi clinici. I fattori di rischio includono una malattia polmonare preesistente, l'uso di medicinali pneumotossici o di fattori stimolanti le colonie o l'essersi sottoposti in precedenza a radioterapia. I pazienti con fattori di rischio devono essere sottoposti a un attento monitoraggio per evidenziare sintomi respiratori prima e durante la terapia con ONIVYDE pegylated liposomal. In una piccola percentuale di pazienti arruolati in uno studio clinico con irinotecan, la radiografia del torace ha mostrato un aspetto reticolo-nodulare. Dispnea di nuova insorgenza o in progressione, tosse e febbre richiedono l'immediata interruzione del trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal, in attesa della valutazione diagnostica. Nei pazienti con diagnosi di ILD confermata, ONIVYDE pegylated liposomal deve essere sospeso.

Compromissione epatica

I pazienti con iperbilirubinemia hanno presentato concentrazioni più elevate di SN-38 totale (metabolita attivo di irinotecan, vedere paragrafo 5.2), con un maggiore rischio di neutropenia. Nei pazienti con bilirubina totale di 1,0-2,0 mg/dl si deve effettuare il monitoraggio periodico dell'emocromo completo. È necessario procedere con cautela nei pazienti con compromissione epatica (bilirubina > 2 volte il limite superiore della norma [LSN]; transaminasi > 5 volte LSN). È necessario procedere con cautela quando si somministra ONIVYDE pegylated liposomal in associazione con altri medicinali epatotossici, soprattutto in presenza di una compromissione epatica preesistente.

Compromissione renale

L'uso di ONIVYDE pegylated liposomal nei pazienti con compromissione renale significativa non è stato stabilito (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti sottopeso (indice di massa corporea < 18,5 kg/m²)

Nello studio clinico che ha valutato ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 degli 8 pazienti sottopeso hanno sviluppato reazioni indesiderate di grado 3 o 4, prevalentemente mielosoppressione, mentre in 7 pazienti su 8 è stata necessaria una modifica della dose, come la somministrazione ritardata, la riduzione della dose o l'interruzione della somministrazione. Si deve prestare particolare attenzione con l'uso di ONIVYDE pegylated liposomal nei pazienti con indice di massa corporea <18,5 kg/m².

Eccipienti

Questo medicinale contiene 33,1 mg di sodio per flaconcino, equivalenti a 1,65% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Le informazioni sulle interazioni farmacologiche con ONIVYDE pegylated liposomal sono tratte dalla letteratura scientifica pubblicata relativa a irinotecan non-liposomiale.

Interazioni che incidono sull'uso di ONIVYDE pegylated liposomal

Induttori forti del CYP3A4

Nei pazienti che assumono irinotecan non-liposomiale in concomitanza con gli anticonvulsivanti induttori dell'enzima CYP3A4 fenitoina, fenobarbital o carbamazepina, si riduce notevolmente l'esposizione a irinotecan (riduzione dell'AUC del 12% con iperico, del 57%-79% con fenitoina, fenobarbital o carbamazepina) e al suo metabolita attivo SN-38 (riduzione dell'AUC del 42% con iperico, del 36%-92% con fenitoina, fenobarbital o carbamazepina). Quindi la co-somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal con induttori del CYP3A4 può ridurre l'esposizione sistemica di ONIVYDE pegylated liposomal.

Inibitori forti del CYP3A4 e inibitori dell'UGT1A1

Nei pazienti che assumono in concomitanza irinotecan non-liposomiale e ketoconazolo, un inibitore di CYP3A4 e UGT1A1, l'esposizione a SN-38 metabolita attivo di irinotecan, aumenta del 109%. Quindi, la co-somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal con altri inibitori del CYP3A4 (per es.: succo di pompelmo, claritromicina, indinavir, itraconazolo, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazolo) può aumentare l'esposizione sistemica di ONIVYDE pegylated liposomal. Sulla base dell'interazione farmacologica tra irinotecan non-liposomiale e ketoconazolo, anche la co-somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal con altri inibitori dell'UGT1A1 (per es.: atazanavir, gemfibrozil, indinavir) può aumentare l'esposizione sistemica di ONIVYDE pegylated liposomal.

Sulla base dell'analisi della farmacocinetica di popolazione, la co-somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV non altera la farmacocinetica di ONIVYDE pegylated liposomal.

Agenti antineoplastici (inclusa la flucitosina come un profarmaco del 5-fluorouracile)

Gli effetti avversi di irinotecan, come la mielosoppressione, possono essere aggravati da altri agenti antineoplastici aventi un profilo di effetti avversi simile.

Non si conoscono interazioni di ONIVYDE pegylated liposomal con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal e per i 7 mesi successivi, le donne in età fertile devono utilizzare una contraccezione efficace. Durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal e per i 4 mesi successivi, gli uomini devono utilizzare il preservativo.

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di ONIVYDE pegylated liposomal nelle donne in gravidanza. Se somministrato alla donna in gravidanza ONIVYDE pegylated liposomal può danneggiare il feto, dal momento che irinotecan, il principale componente, ha dimostrato di essere embriotossico e teratogeno negli animali (vedere paragrafo 5.3). Quindi sulla base dei risultati degli studi sugli animali e del meccanismo d'azione di irinotecan, ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere utilizzato in gravidanza se non strettamente necessario. Se ONIVYDE pegylated liposomal viene utilizzato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante la terapia, la si deve informare del potenziale rischio per il feto.

Allattamento al seno

Non è noto se ONIVYDE pegylated liposomal o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa delle possibili reazioni indesiderate serie di ONIVYDE pegylated liposomal nei neonati allattati

al seno, ONIVYDE pegylated liposomal è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3)
Le pazienti non devono allattare fino a un mese dopo l'ultima somministrazione.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'impatto di ONIVYDE pegylated liposomal sulla fertilità negli esseri umani. Dopo somministrazioni giornaliere multiple di irinotecan negli animali, è stato dimostrato che irinotecan non-liposomiale causa atrofia degli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere paragrafo 5.3). Prima di iniziare il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal, valutare la possibilità di consigliare i pazienti sulla conservazione dei gameti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ONIVYDE pegylated liposomal altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Durante il trattamento i pazienti devono fare attenzione quando guidano veicoli o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza è basato sullo studio clinico NAPOLI-1. Le seguenti reazioni avverse, considerate possibilmente o probabilmente correlate alla somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal, sono state segnalate in 264 pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas; di questi, 147 avevano assunto ONIVYDE pegylated liposomal in monoterapia (100 mg/m²) e 117 ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) in associazione con 5-FU/LV.

Le reazioni indesiderate più comuni (incidenza $\geq 20\%$) di ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV sono state: diarrea, nausea, vomito, appetito ridotto, neutropenia, affaticamento, astenia, anemia, stomatite e piressia. Le reazioni avverse serie più comuni ($\geq 2\%$) della terapia con ONIVYDE pegylated liposomal sono state diarrea, vomito, neutropenia febbrile, nausea, piressia, sepsi, disidratazione, shock settico, infezione polmonare, insufficienza renale acuta e trombocitopenia. I tassi delle reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione permanente del trattamento sono stati dell'11% per il braccio di ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e del 12% per il braccio della monoterapia.

Le reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione segnalate con maggiore frequenza sono state infezione e diarrea per il braccio di ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e vomito e diarrea per il braccio della monoterapia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo derivano dai dati dello studio e dall'esperienza successiva alla commercializzazione di Onivyde Pegylated Liposomal. Le reazioni avverse che possono verificarsi durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal sono riepilogate qui sotto e vengono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e per categoria di frequenza (Tabella 3). All'interno di ogni classe di sistemi e organi e categoria di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di serietà. Le categorie di frequenza utilizzate per le reazioni indesiderate sono: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)* e non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Reazioni avverse segnalate con la terapia con ONIVYDE pegylated liposomal

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse*
--	--

Classificazione per sistemi e organi MedDRA	Frequenza delle reazioni avverse*
Infezioni e infestazioni	<u>Comuni</u> : shock settico, sepsi, infezione polmonare, neutropenia febbrile, gastroenterite, candidiasi orale <u>Non comuni</u> : sepsi biliare
Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Molto comuni</u> : neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia <u>Comuni</u> : linfopenia
Disturbi del sistema immunitario	<u>Non comuni</u> : ipersensibilità <u>Non nota</u> : reazione anafilattica/anafilattoide, angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Molto comuni</u> : ipokaliemia, ipomagnesiemia, disidratazione, appetito ridotto <u>Comuni</u> : ipoglicemia, iponatremia, ipofosfatemia
Disturbi psichiatrici	<u>Comuni</u> : insonnia
Patologie del sistema nervoso	<u>Molto comuni</u> : capogiro <u>Comuni</u> : sindrome colinergica, disgeusia
Patologie cardiache	<u>Comuni</u> : ipotensione
Patologie vascolari	<u>Comuni</u> : embolia polmonare e infarto polmonare, embolia, trombosi venosa profonda <u>Non comuni</u> : trombosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Comuni</u> : dispnea, disfonia <u>Non comuni</u> : ipossia
Patologie gastrointestinali	<u>Molto comuni</u> : diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, stomatite <u>Comuni</u> : colite, emorroidi <u>Non comuni</u> : esofagite, proctite
Patologie epatobiliari	<u>Comuni</u> : ipoalbuminemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Molto comuni</u> : alopecia <u>Comuni</u> : prurito <u>Non comuni</u> : orticaria, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, alterazione del colore delle unghie <u>Non nota</u> : eritema
Patologie renali e urinarie	<u>Comuni</u> : insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Molto comuni</u> : piresia, edema periferico, infiammazione della mucosa, affaticamento, astenia <u>Comuni</u> : reazione correlata a infusione, edema
Esami diagnostici	<u>Molto comuni</u> : calo ponderale <u>Comuni</u> : bilirubina aumentata, alanina amminotransferasi aumentata, aspartato amminotransferasi aumentata, aumento del rapporto internazionale normalizzato

* A causa delle dimensioni ridotte del campione, dallo studio NAPOLI-1 non è possibile stimare la frequenza rara

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nello studio clinico NAPOLI-1 sono state osservate le seguenti reazioni indesiderate:

Mielosoppressione

La mielosoppressione (neutropenia/leucopenia, trombocitopenia e anemia) è risultata più comune nel braccio ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV rispetto al braccio di controllo 5-FU/LV.

Neutropenia/leucopenia

La neutropenia/leucopenia è stata la più degna di nota tra le tossicità ematologiche importanti. Neutropenia di grado 3 o superiore si è verificata con frequenza maggiore nei pazienti trattati con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4%) rispetto ai pazienti trattati con 5-FU/LV (1,5%). Febbre neutropenica/sepsi è comparsa più di frequente nel braccio dell'associazione ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [in 4 pazienti (3,4%)] rispetto al braccio di controllo 5-FU/LV [in 1 paziente (0,7%)].

Trombocitopenia

Trombocitopenia di grado 3 o superiore si è verificata nel 2,6% dei pazienti trattati con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e nello 0% dei pazienti trattati con 5-FU/LV.

Anemia

Anemia di grado 3 o superiore si è verificata nel 10,3% dei pazienti trattati con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e nel 6,7% dei pazienti trattati con 5-FU/LV.

Insufficienza renale acuta

Sono stati identificati casi di compromissione renale e insufficienza renale acuta, di solito in pazienti ipovolemici a causa di nausea/vomito e/o diarrea. Insufficienza renale acuta è stata segnalata in 6 dei 117 pazienti (5,1%) nel braccio ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, in 10 dei 147 pazienti (6,8%) nel braccio ONIVYDE pegylated liposomal in monoterapia e in 6 dei 134 pazienti (4,5%) del braccio 5-FU/LV.

Diarrea e reazioni avverse correlate

La diarrea è una reazione avversa molto comune che induce colite, ileo, gastroenterite, affaticamento, disidratazione, calo ponderale, tossicità renali, iponatremia e ipokaliemia. Sono stati identificati casi di compromissione renale e insufficienza renale acuta, di solito in pazienti divenuti ipovolemici a causa di vomito e/o diarrea gravi. Nello studio clinico, diarrea di grado 3 o di grado 4 si è verificata in 15 pazienti su 117 (12,8%) che assumevano ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. Per i pazienti che hanno sviluppato diarrea tardiva, il tempo mediano alla comparsa della diarrea è stato di 8 giorni dalla precedente dose di ONIVYDE pegylated liposomal. Può verificarsi, ed è di solito transitoria, diarrea a esordio precoce, che in genere si manifesta ≤ 24 ore dopo la somministrazione della dose. La diarrea a esordio precoce può essere anche accompagnata da sintomi colinergici che possono includere rinite, salivazione aumentata, rossore, sudorazione, bradicardia, miosi e iperperistalsi che può indurre crampi addominali. Nello studio clinico, diarrea a esordio precoce si è verificata in 35 pazienti (29,9%) e gli eventi colinergici si sono verificati in 4 pazienti (3,4%) che assumevano ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Con diarrea di grado 2-4 sospendere ONIVYDE pegylated liposomal e iniziare il trattamento per la diarrea. In seguito al ritorno a diarrea di grado 1, riprendere ONIVYDE pegylated liposomal a dose ridotta (vedere paragrafo 4.2).

Reazione all'infusione

Reazioni acute all'infusione sono state segnalate in 8 dei 117 pazienti (6,8%) nel braccio ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, in 3 dei 147 pazienti (2,0%) nel braccio ONIVYDE pegylated liposomal in monoterapia e in 8 dei 134 pazienti (6,0%) del braccio 5-FU/LV.

Altre popolazioni particolari

Anziani

Complessivamente, non sono state segnalate differenze cliniche importanti nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni o di età < 65 anni, nonostante sia stata osservata una maggiore frequenza di interruzione (14,8% vs 7,9%) nel primo gruppo trattato con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV nello studio NAPOLI-1 e in alcuni casi le reazioni avverse non si sono risolte. Le reazioni avverse di grado 3 o superiore e quelle serie emergenti dal trattamento sono state più frequenti nei pazienti di età < 65 anni (84,1% e 50,8%) rispetto ai pazienti di età ≥ 65 anni (68,5 % e 44,4%). Viceversa, nei pazienti con > 75 anni (n=12) le reazioni avverse serie, il ritardo nella somministrazione, la riduzione della dose e l'interruzione sono stati più frequenti che nei pazienti con ≤ 75 anni (n=105) durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV nello studio sull'adenocarcinoma metastatico del pancreas.

Popolazione asiatica

Rispetto ai caucasici, nei pazienti asiatici è stata osservata una minore incidenza di diarrea [14 caucasici su 73 (19,2%) hanno avuto diarrea di grado ≥ 3 rispetto a 1 asiatico su 33 (3,3%) con diarrea di grado ≥ 3], ma una maggiore incidenza e una gravità superiore di neutropenia. Nei pazienti che assumevano ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, l'incidenza di neutropenia di grado ≥ 3 è risultata più elevata tra i pazienti asiatici [18 su 33 (55%)] rispetto ai pazienti caucasici [13 su 73 (18%)]. Febbre neutropenica/sepsi neutropenica è stata riportata nel 6% dei pazienti asiatici rispetto all'1% dei pazienti caucasici. Questo dato è compatibile con l'analisi farmacocinetica di popolazione che ha mostrato una minore esposizione a irinotecan e una maggiore esposizione al suo metabolita attivo SN-38 negli asiatici rispetto ai caucasici.

Pazienti con compromissione epatica

Negli studi clinici su irinotecan non-liposomiale somministrato con un regime posologico settimanale, i pazienti con livelli basali di bilirubina sierica totale leggermente elevati (1,0-2,0 mg/dl) hanno avuto una probabilità significativamente maggiore di sviluppare neutropenia di grado 3 o di grado 4 durante il primo ciclo rispetto a quelli con livelli di bilirubina inferiori a 1,0 mg/dl.

Pazienti con precedente procedura di Whipple

Nello studio clinico che ha valutato ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, i pazienti sottoposti in precedenza a una procedura di Whipple sono risultati a più alto rischio di infezioni serie in seguito al trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [9 su 29 (30%) rispetto a 11 su 88 (12,5%) pazienti senza precedente procedura di Whipple].

Pazienti con allele UGT1A1

I soggetti 7/7 omozigoti per l'allele UGT1A1*28 sono più a rischio di neutropenia con irinotecan non-liposomiale. Nello studio clinico che ha valutato ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, la frequenza di neutropenia di grado ≥ 3 in questi pazienti [2 su 7 (28,6%)] è risultata simile alla frequenza nei pazienti non omozigoti per l'allele UGT1A1*28 che hanno assunto una dose iniziale di ONIVYDE pegylated liposomal di 70 mg/m² [30 su 110 (27,3%)] (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti sottopeso (indice di massa corporea $< 18,5$ kg/m²)

Nello studio clinico che ha valutato ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 degli 8 pazienti sottopeso hanno sviluppato una reazione avversa di grado 3 o 4, prevalentemente mielosoppressione, mentre in 7 pazienti su 8 è stata necessaria una modifica della dose, come la somministrazione ritardata, la riduzione della dose o l'interruzione della somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, ONIVYDE pegylated liposomal è stato somministrato a dosi fino a 210 mg/m² in pazienti con diversi tipi di neoplasie. Le reazioni indesiderate in questi pazienti sono state simili a quelle segnalate con la dose e il regime posologico raccomandato.

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio con irinotecan non-liposomiale a dosi fino a circa il doppio della dose terapeutica raccomandata di irinotecan, che possono essere fatali. Le più significative tra le reazioni indesiderate segnalate sono state neutropenia severa e diarrea severa.

Non si conoscono antidoti per il sovradosaggio di ONIVYDE pegylated liposomal. Si deve istituire la massima cura di supporto per prevenire la disidratazione dovuta a diarrea e si devono trattare eventuali complicanze infettive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della topoisomerasi 1 (TOP1), codice ATC: L01CE02

Meccanismo d'azione

Il principio attivo di ONIVYDE pegylated liposomal è irinotecan (inibitore della topoisomerasi I) incapsulato in una vescicola lipidica a doppio strato, detto liposoma.

Irinotecan è un derivato della camptotecina. Le camptotecine agiscono come inibitori specifici dell'enzima DNA topoisomerasi I. Irinotecan e il suo metabolita attivo SN-38 si legano in modo reversibile al complesso topoisomerasi I-DNA e inducono lesioni nel DNA a singolo filamento che bloccano la forcella di replicazione del DNA e che sono responsabili della citotossicità. Irinotecan viene metabolizzato a SN-38 dalla carbossilesterasi. SN-38 è circa 1.000 volte più potente di irinotecan come inibitore della topoisomerasi I purificata da linee cellulari tumorali umane e di roditore.

Effetti farmacodinamici

Nei modelli animali, ONIVYDE pegylated liposomal ha dimostrato di protrarre i livelli plasmatici di irinotecan e di prolungare l'esposizione al metabolita attivo SN-38 nella sede del tumore.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di ONIVYDE pegylated liposomal sono state studiate in una sperimentazione clinica multinazionale randomizzata, controllata, in aperto (NAPOLI-1) che ha esaminato due regimi terapeutici per pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas con progressione di malattia documentata dopo terapia con gemcitabina o a base di gemcitabina. Il disegno sperimentale mirava a valutare l'efficacia e la sicurezza clinica di ONIVYDE pegylated liposomal in monoterapia o di ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV rispetto a un braccio di controllo attivo con 5-FU/LV.

I pazienti randomizzati a ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV hanno assunto 70 mg/m² di ONIVYDE pegylated liposomal come infusione endovenosa nell'arco di 90 minuti, seguiti da 400 mg/m² di LV per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, seguiti da 2.400 mg/m² di 5-FU per via endovenosa nell'arco di 46 ore, somministrati ogni 2 settimane. Ai pazienti omozigoti per l'allele UGT1A1*28 è stata somministrata una dose iniziale inferiore di ONIVYDE pegylated liposomal (vedere paragrafo 4.2). I pazienti randomizzati a 5-FU/LV hanno assunto 200 mg/m² di leucovorin per via endovenosa nell'arco di 30 minuti, seguiti da 2.000 mg/m² di 5-FU per via endovenosa nell'arco di 24 ore, somministrati nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di un ciclo di 6 settimane. I pazienti randomizzati a ONIVYDE pegylated liposomal in monoterapia hanno assunto 100 mg/m² come infusione endovenosa nell'arco di 90 minuti ogni 3 settimane.

I criteri di idoneità chiave per i pazienti con adenocarcinoma metastatico del pancreas nello studio clinico NAPOLI-1 erano: performance status secondo Karnofsky (KPS, Karnofsky Performance Status) ≥ 70 , livello di bilirubina normale, livelli delle transaminasi $\leq 2,5$ volte il LSN oppure ≤ 5 volte il LSN per i pazienti con metastasi del fegato e albumina $\geq 3,0$ g/dl.

Complessivamente sono stati randomizzati 417 pazienti, 117 al braccio ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 151 al braccio ONIVYDE pegylated liposomal in monoterapia e 149 al braccio 5-FU/LV. I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche della malattia all'ingresso erano ben bilanciati tra i bracci della sperimentazione.

Nella popolazione intent to treat (tutti i pazienti randomizzati), l'età mediana era di 63 anni (intervallo 31-87 anni), il 57% era costituito da uomini, il 61% da caucasici e il 33% da asiatici. Il livello medio basale dell'albumina era di 3,6 g/dl e il KPS basale era 90-100 nel 55% dei pazienti. Le caratteristiche della malattia includevano un 68% di pazienti con metastasi del fegato e un 31% con metastasi polmonari; il 12% dei pazienti non aveva assunto precedenti linee di terapia per le metastasi, il 56% aveva assunto 1 linea precedente di terapia per le metastasi, il 32% aveva assunto 2 o più precedenti linee di terapia per le metastasi.

I pazienti hanno assunto il trattamento fino alla progressione di malattia o a una tossicità inaccettabile. Il parametro primario di misurazione del risultato era la sopravvivenza globale (Overall survival, OS). Tra gli ulteriori parametri di misurazione dell'esito figuravano la sopravvivenza libera da progressione (Progression free survival, PFS) e il tasso di risposta obiettiva (Objective response rate, ORR). La Tabella 4 mostra i risultati. La Figura 1 illustra la sopravvivenza globale.

Tabella 4 Risultati di efficacia dallo studio clinico NAPOLI-1

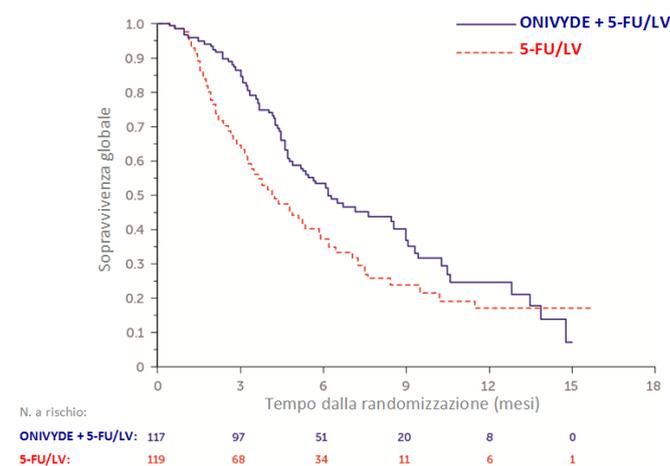
	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sopravvivenza globale¹		
Numero di decessi, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS mediana (mesi)	6,1	4,2
(Intervallo di Confidenza (IC) al 95%)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Hazard Ratio (IC al 95%) ³	0,67 (0,49-0,92)	
Valore p ⁴	0,0122	
Sopravvivenza libera da progressione^{1,2}		
Morte o progressione, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS mediana (mesi)	3,1	1,5
(IC al 95%)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Hazard Ratio (IC al 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
Valore p ⁴	0,0001	
Tasso di risposta obiettiva²		
N	19	1

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
ORR (%)	16,2	0,8
IC al 95% del tasso ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Differenza tra i tassi (IC al 95%) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
Valore p ⁶	< 0,0001	

- 1 La mediana è la stima di Kaplan-Meier del tempo di sopravvivenza mediano
- 2 Secondo le linee guida RECIST, v 1.1.
- 3 Analisi secondo il modello di Cox
- 4 Test log-rank non stratificato
- 5 In base all'approssimazione normale
- 6 Test esatto di Fisher

Abbreviazioni: 5-FU/LV=5-fluorouracile/leucovorin; IC=intervallo di confidenza

Figura 1 Sopravvivenza globale



Nel limitato numero di pazienti esposti in precedenza a irinotecan non-liposomiale, non è stato dimostrato alcun beneficio apportato da ONIVYDE pegylated liposomal.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ONIVYDE pegylated liposomal in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'adenocarcinoma del pancreas (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'incapsulamento liposomiale di irinotecan ne prolunga la circolazione e ne limita la distribuzione rispetto a irinotecan non-liposomiale.

La farmacocinetica plasmatica di irinotecan totale e di SN-38 totale è stata valutata in pazienti affetti

da neoplasie che hanno assunto ONIVYDE pegylated liposomal, come singolo agente o nell'ambito di una chemioterapia di associazione, a dosi comprese tra 50 e 155 mg/m². La Tabella 5 riporta i parametri di farmacocinetica degli analiti irinotecan e SN-38 totali in seguito alla somministrazione di 70 mg/m² di ONIVYDE pegylated liposomal.

Tabella 5: Riepilogo delle medie (± deviazione standard) per irinotecan totale e SN-38 totale

Analita	Parametri PK	Unità	ONIVYDE pegylated liposomal geomean (IC al 95%) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Irinotecan non-liposomiale media (DS) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Irinotecan totale	AUC	hxng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Clearance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effettivo	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 totale	AUC	hxng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} effettivo	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

DS= deviazione standard

AUC= area sotto la curva della concentrazione plasmatica (estrapolata all'infinito per ONIVYDE pegylated liposomal e AUC_{24h} per irinotecan non-liposomiale)

C_{max}= concentrazione plasmatica massima

t_{1/2} effettivo= emivite effettive

^aI valori sono stimati dall'analisi della farmacocinetica di popolazione

^bN=353 si riferisce a tutti i soggetti inclusi nell'analisi della farmacocinetica di popolazione

^cValori ottenuti da dati pubblicati [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distribuzione

La misurazione diretta dell'irinotecan mostra che il 95% di irinotecan rimane incapsulato nei liposomi mentre è in circolo. Irinotecan non-liposomiale mostra di avere un ampio volume di distribuzione (138 l/m²). Il volume di distribuzione di 70 mg/m² di ONIVYDE pegylated liposomal è risultato pari a 2,6 l/m², il che indica che ONIVYDE pegylated liposomal è in gran parte confinato all'interno del fluido vascolare.

Il legame di ONIVYDE pegylated liposomal con le proteine plasmatiche è trascurabile (< 0,44% dell'irinotecan totale presente in ONIVYDE pegylated liposomal). Il legame con le proteine plasmatiche di irinotecan non-liposomiale è moderato (30%-68%), e SN-38 è fortemente legato alle proteine plasmatiche umane (per circa il 95%).

Biotrasformazione

L'irinotecan rilasciato dall'incapsulazione liposomiale segue una via metabolica simile a quella riferita per irinotecan non-liposomiale.

La conversione metabolica di irinotecan nel metabolita attivo SN-38 è mediata dagli enzimi carbossilesterasi. *Studi in vitro* indicano che irinotecan, SN-38 e un altro metabolita, l'acido aminopentanoico (APC), non inibiscono gli isoenzimi del citocromo P-450. Successivamente SN-38 viene coniugato prevalentemente dall'enzima UDP-glucuronosil transferasi 1A1 (UGT1A1) per formare un metabolita glucuronide. L'attività dell'UGT1A1 è ridotta nei soggetti con polimorfismi

genetici che inducono una ridotta attività enzimatica, come nel caso del polimorfismo UGT1A1*28. Nell'analisi della farmacocinetica di popolazione condotta su pazienti con ONIVYDE pegylated liposomal utilizzando i risultati di un sottogruppo con test genotipico per l'UGT1A1*28, nel quale l'analisi è stata corretta per la dose inferiore somministrata ai pazienti omozigoti per l'allele UGT1A1*28, i pazienti omozigoti (N=14) e non omozigoti (N=244) per questo allele hanno riportato concentrazioni medie di SN-38 totale allo stato stazionario rispettivamente di 1,06 e 0,95 ng/ml.

Eliminazione

L'eliminazione di ONIVYDE pegylated liposomal e di irinotecan non-liposomiale non è stata del tutto chiarita nell'uomo.

L'escrezione urinaria di irinotecan non-liposomiale è pari all'11%-20%; quella di SN-38 è < 1% e quella di SN-38 glucuronide è pari al 3%. In due pazienti, l'escrezione cumulativa biliare e urinaria di irinotecan e dei suoi metaboliti (SN-38 e SN-38 glucuronide) nell'arco di 48 ore dopo la somministrazione di irinotecan non-liposomiale è risultata compresa approssimativamente tra il 25% (100 mg/m²) e il 50% (300 mg/m²).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi farmacocinetici dedicati nei pazienti con compromissione renale. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la compromissione renale da lieve a moderata non ha avuto alcun effetto sull'esposizione a SN-38 totale dopo la correzione per la superficie corporea (BSA). L'analisi ha incluso 68 pazienti con compromissione renale moderata (CLcr 30-59 ml/min), 147 pazienti con compromissione renale lieve (CLcr 60-89 ml/min) e 135 pazienti con funzione renale normale (CLcr > 90 ml/min). I dati sui pazienti con compromissione renale severa (CLcr < 30 ml/min) non erano sufficienti per valutare l'effetto sulla farmacocinetica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi farmacocinetici dedicati nei pazienti con compromissione epatica. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, i pazienti con concentrazioni basali di bilirubina totale di 1-2 mg/dl (n=19) hanno riportato concentrazioni medie allo stato stazionario di SN-38 più elevate del 37% (rispettivamente 0,98 [IC al 95%: 0,94-1,02] e 1,29 [IC al 95%: 1,11-1,5] ng/ml) rispetto ai pazienti con concentrazioni basali di bilirubina < 1 mg/dl (n=329); tuttavia, concentrazioni elevate di ALT/AST non hanno avuto alcun effetto sulle concentrazioni di SN-38 totale. Non vi sono dati disponibili nei pazienti con bilirubina totale superiore a 2 volte il LSN.

Altre popolazioni particolari

Età e sesso

L'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti di età compresa tra 28 e 87 anni, l'11% dei quali aveva ≥ 75 anni indica che l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a irinotecan e SN-38.

L'analisi farmacocinetica di popolazione su 196 pazienti di sesso maschile e 157 di sesso femminile indica che il sesso non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a irinotecan e SN-38 dopo la correzione per la BSA.

Etnia

L'analisi farmacocinetica di popolazione indica che negli asiatici la concentrazione media allo stato stazionario di irinotecan totale è inferiore del 56% (rispettivamente 3,93 [IC al 95%: 3,68-4,2] e 1,74 [IC al 95%: 1,58-1,93] mg/l) e la concentrazione media allo stato stazionario di SN-38 totale è superiore dell'8% (rispettivamente 0,97 [IC al 95%: 0,92-1,03] e 1,05 [IC al 95%: 0,98-1,11] ng/ml) rispetto ai caucasici.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In un'analisi aggregata su 353 pazienti, a una C_{max} plasmatica di SN-38 più elevata è risultata associata una maggiore probabilità di sviluppare neutropenia, e a una C_{max} plasmatica di irinotecan totale più elevata, una maggiore probabilità di sviluppare diarrea.

Nello studio clinico che ha dimostrato l'efficacia di ONIVYDE pegylated liposomal, esposizioni plasmatiche più elevate di irinotecan ed SN-38 totali per i pazienti nel braccio di trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV sono risultate associate con OS e PFS più lunghe, oltre che con un ORR (tasso di risposta obiettiva) più elevato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi singole e ripetute su topi, ratti e cani, gli organi bersaglio della tossicità sono stati il tratto gastrointestinale e il sistema ematologico. La gravità degli effetti è risultata correlata alla dose e reversibile. Il livello di dose senza effetti indesiderati osservati (NOAEL, no-observed-adverse-effect level) nei ratti e nei cani dopo infusione endovenosa di ONIVYDE pegylated liposomal nell'arco di 90 minuti ogni 3 settimane per 18 settimane è stato di 155 mg/m². Negli studi di sicurezza farmacologica nei cani, ONIVYDE pegylated liposomal non ha mostrato alcun effetto sui parametri cardiovascolari, emodinamici, elettrocardiografici o respiratori a dosi fino a 18 mg/kg o 360 mg/m². Nessun esito indicativo di tossicità relativa al SNC è stato osservato negli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti.

Potenziale genotossico e cancerogeno

Non sono stati effettuati studi di genotossicità con ONIVYDE pegylated liposomal. Irinotecan non-liposomiale ed SN-38 sono risultati genotossici *in vitro* nel test di aberrazione cromosomica su cellule CHO oltre che nel test del micronucleo *in vivo* nei topi. Tuttavia, in altri studi con irinotecan hanno dimostrato di essere privi di qualunque potenziale mutageno al test di Ames.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con ONIVYDE pegylated liposomal. Nei ratti trattati una volta alla settimana con irinotecan non-liposomiale per 13 settimane alla dose massima di 150 mg/m², a 91 settimane dalla fine del trattamento non è stato segnalato alcun tumore correlato al trattamento. In queste condizioni si è osservato un trend lineare significativo con la dose per l'incidenza di polipi stromali endometriali del corno uterino e sarcomi stromali dell'endometrio combinati. A causa del suo meccanismo d'azione, irinotecan è considerato un potenziale cancerogeno.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva e sullo sviluppo con ONIVYDE pegylated liposomal.

Irinotecan non-liposomiale è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli a dosi inferiori alla dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, i cuccioli nati da animali trattati e affetti da anomalie esterne hanno mostrato una riduzione della fertilità. Ciò non è stato osservato nei cuccioli morfologicamente normali. Nelle femmine di ratto gravide è stata osservata una riduzione del peso della placenta e nella prole una riduzione della vitalità fetale e un aumento delle anomalie comportamentali.

Irinotecan non-liposomiale ha causato l'atrofia degli organi riproduttivi maschili nei ratti e nei cani dopo somministrazioni multiple giornaliere rispettivamente di 20 mg/kg e 0,4 mg/kg. Questi effetti sono risultati reversibili alla cessazione del trattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lipidi costituenti i liposomi

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

Colesterolo

N-(carbonil-metossipoli-etilenglicole-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina

(MPEG-2000-DSPE)

Altri eccipienti

Saccarosio octasolfato

Acido 2- [4- (2-idrossietil)piperazin-1-il] etansolfonico (tampone HEPES)

Cloruro di sodio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

3 anni.

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica della soluzione per infusione diluita è stata dimostrata a 15-25 °C per un massimo di 6 ore o in frigorifero (2 °C-8 °C) per non più di 24 ore.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo grigio in gomma di clorobutile e sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo, contenente 10 ml di concentrato.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ONIVYDE pegylated liposomal è un medicinale citotossico da manipolare con cautela. Si raccomanda l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione durante la manipolazione o la somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal. Se la soluzione viene a contatto con la cute, questa deve essere lavata immediatamente e a fondo con acqua e sapone. Se la soluzione viene a contatto con le mucose, queste devono essere sciacquate a fondo con acqua. Considerando la natura citotossica del medicinale, il personale in gravidanza non deve manipolare ONIVYDE pegylated liposomal.

Preparazione della soluzione e somministrazione

ONIVYDE pegylated liposomal viene fornito come dispersione liposomiale sterile alla concentrazione di 4,3 mg/ml e deve essere diluito prima della somministrazione utilizzando un ago di calibro non superiore a 21. Diluire con soluzione iniettabile di glucosio al 5% o con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparare una soluzione della dose appropriata di ONIVYDE pegylated liposomal diluita fino a un volume finale di 500 ml. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente. La soluzione diluita è limpida o leggermente bianca, oppure leggermente opalescente e priva di particelle visibili.

ONIVYDE pegylated liposomal deve essere somministrato prima di LV seguito da 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere somministrato come iniezione in bolo o come soluzione non diluita.

Durante la preparazione dell'infusione utilizzare tecniche asettiche. ONIVYDE pegylated liposomal è solo monouso.

Prestare attenzione al fine di evitare lo stravasamento e tenere sotto controllo la sede di infusione per evidenziare i segni di infiammazione. Qualora si verifici uno stravasamento, si raccomanda di sciacquare la sede con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e/o con acqua sterile e di applicare del ghiaccio.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1130/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 ottobre 2016

Data del rinnovo più recente: 16 luglio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy

Francia

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell’elenco delle date di riferimento per l’Unione europea (elenco EURD) di cui all’articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all’autorizzazione.

D CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell’autorizzazione all’immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Irinotecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 43 mg di irinotecan base anidra (come sale sucrososfato in formulazione liposomiale pegilata).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
DSPC
Colesterolo
MPEG-2000-DSPE
Saccarosio octasolfato
Tampone HEPES
Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili
Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.
43 mg/10 ml
1 flaconcino

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

ONIVYDE pegylated liposomal (irinotecan) non è equivalente alle formulazioni non-liposomiali. Non

interscambiarli.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Citotossico: manipolare con cautela e smaltire con i rifiuti speciali.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1130/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Irinotecan
Uso e.v. dopo diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

43 mg/10 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrato per soluzione per infusione irinotecan

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è ONIVYDE pegylated liposomal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare ONIVYDE pegylated liposomal
3. Come viene usato ONIVYDE pegylated liposomal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ONIVYDE pegylated liposomal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è ONIVYDE pegylated liposomal e a cosa serve

Cos'è ONIVYDE pegylated liposomal e come funziona

ONIVYDE pegylated liposomal è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo irinotecan. Questo principio attivo si trova all'interno di minuscole particelle lipidiche (grasse) chiamate liposomi.

Irinotecan appartiene a un gruppo di medicinali antitumorali chiamati 'inibitori delle topoisomerasi'. Blocca un enzima chiamato topoisomerasi I, che interviene nella divisione del DNA cellulare. Ciò impedisce alle cellule tumorali di moltiplicarsi e crescere, conducendole quindi alla morte.

Si prevede che i liposomi si accumulino all'interno del tumore e rilascino il medicinale lentamente nel tempo, consentendogli di agire più a lungo.

A cosa serve ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal è utilizzato nel trattamento di pazienti adulti con tumore metastatico del pancreas (un tumore del pancreas che si è già diffuso in altre zone dell'organismo), trattati in precedenza per il tumore con altri medicinali tra i quali uno chiamato gemcitabina. ONIVYDE pegylated liposomal viene utilizzato in associazione con altri medicinali antitumorali, chiamati 5-fluorouracile e leucovorin.

Se ha delle domande su come funziona ONIVYDE pegylated liposomal o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di usare ONIVYDE pegylated liposomal

Segua scrupolosamente tutte le istruzioni ricevute dal medico. Possono essere differenti rispetto alle informazioni generali contenute in questo foglio illustrativo.

Non usi ONIVYDE pegylated liposomal:

- se ha precedenti di allergia grave a irinotecan o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato ONIVYDE pegylated liposomal

- se ha mai avuto problemi al fegato o itterizia
- se ha mai avuto una malattia ai polmoni o se in precedenza le sono stati somministrati medicinali (fattori stimolanti le colonie) per aumentare il conteggio delle cellule del sangue o radioterapia
- se sta prendendo altri medicinali (vedere il paragrafo "Altri medicinali e ONIVYDE pegylated liposomal")
- se sta programmando di sottoporsi a una vaccinazione, dal momento che molte vaccinazioni non devono essere somministrate durante la chemioterapia
- se sta seguendo una dieta a ridotto contenuto di sodio, dal momento che questo medicinale contiene sodio.

Si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal

- se si manifestano affanno improvviso, rossore, mal di testa, eruzione cutanea o orticaria (eruzione cutanea pruriginosa con ispessimenti rossi rigonfi che compaiono improvvisamente sulla pelle), sensazione di prurito, gonfiore attorno agli occhi, senso di costrizione al torace o alla gola durante o subito dopo l'infusione
- se sopraggiungono febbre, brividi o altri sintomi di infezione
- se si presenta diarrea con scariche frequenti con feci liquide che non risponde dopo 12-24 ore di trattamento (vedere sotto)
- se avverte affanno o compare la tosse
- se manifesta segni o sintomi di un coagulo di sangue, come dolore improvviso e gonfiore ad una gamba o un braccio, improvvisa comparsa di tosse, dolore al torace o difficoltà a respirare.

Cosa fare in caso di diarrea

Alla prima scarica con feci liquide, inizi a bere grandi quantità di liquidi reidratanti (per es.: acqua, acqua gassata, bevande frizzanti, minestra) per evitare che l'organismo perda troppi liquidi e sali. Si rivolga immediatamente al medico per farsi prescrivere un trattamento idoneo. Può darsi che il medico le dia un medicinale che contiene loperamide, che inizierà a prendere a casa; questo medicinale non deve essere utilizzato per più di 48 ore consecutive. Se le feci rimangono sciolte, si rivolga al medico.

Analisi del sangue ed esami clinici

Prima di iniziare il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal, il medico eseguirà le analisi del sangue (o altri esami clinici) per definire la dose iniziale migliore per lei. Durante il trattamento dovrà sottoporsi ad altre analisi (del sangue o altro) per consentire al medico di tenere sotto controllo le sue cellule del sangue e valutare la sua risposta al trattamento. Il medico può dover correggere la dose o il suo trattamento.

Bambini e adolescenti

L'uso di ONIVYDE pegylated liposomal nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni è sconsigliato.

Altri medicinali e ONIVYDE pegylated liposomal

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante che lei riferisca al medico se le è stato somministrato irinotecan in precedenza, in qualsiasi forma.

ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere utilizzato al posto di altri medicinali contenenti irinotecan dal momento che si comporta diversamente quando è contenuto nei liposomi rispetto a quando viene somministrato nella forma libera.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta effettuando, o ha recentemente effettuato chemioterapia e/o radioterapia o un trattamento con il farmaco antimicotico flucitosina.

Inoltre, è particolarmente importante che lei riferisca al medico se sta prendendo anche i medicinali riportati di seguito, dal momento che riducono il livello di irinotecan nel suo organismo:

- fenitoina, fenobarbital o carbamazepina (medicinali utilizzati nel trattamento di convulsioni e mancamenti)
- rifampicina e rifabutina (medicinali utilizzati nel trattamento della tubercolosi)
- erba di San Giovanni (un medicinale di origine vegetale utilizzato nel trattamento della depressione e dell'umore depresso)

È particolarmente importante che lei riferisca al medico se sta prendendo anche i medicinali che seguono, dal momento che aumentano il livello di irinotecan nel suo organismo:

- ketoconazolo, itraconazolo o voriconazolo (medicinali utilizzati per trattare le infezioni da funghi)
- claritromicina (un antibiotico utilizzato per trattare le infezioni batteriche)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (medicinali contro l'infezione da HIV)
- telaprevir (un medicinale utilizzato per trattare una malattia del fegato chiamata epatite C)
- nefazodone (un medicinale utilizzato per trattare la depressione, l'umore depresso)
- gemfibrozil (un medicinale utilizzato per trattare livelli elevati di grassi nel sangue).

ONIVYDE pegylated liposomal con cibi e bevande

Eviti di mangiare pompelmi e di bere succo di pompelmo mentre assume ONIVYDE pegylated liposomal per non aumentare il livello di irinotecan nel suo organismo.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in gravidanza non le deve essere somministrato ONIVYDE pegylated liposomal perché può danneggiare il bambino. Informi il medico se è in gravidanza o se pensa di esserlo. Se sta programmando di avere un bambino chiedi consiglio al medico. Se le viene somministrato ONIVYDE pegylated liposomal non deve allattare fino a un mese dopo l'ultima somministrazione.

Prima di assumere questo medicinale parli con il suo medico del possibile rischio associato a questo farmaco e delle opzioni che possono preservare la sua capacità di avere figli.

Durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal e per i 7 mesi dopo la fine del trattamento deve scegliere un metodo contraccettivo efficace adatto a lei, per prevenire la gravidanza in questo intervallo di tempo. Durante il trattamento con ONIVYDE pegylated liposomal e per i 4 mesi successivi, gli uomini devono utilizzare il preservativo.

Informi il medico, se sta allattando. Se sta allattando non le deve essere somministrato ONIVYDE pegylated liposomal perché può essere nocivo per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

ONIVYDE pegylated liposomal può influire sulla sua capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari (perché usando ONIVYDE pegylated liposomal può avere sonno, capogiri e provare spossatezza). Se ha sonno, capogiri e prova spossatezza deve evitare di guidare veicoli, utilizzare macchinari o eseguire altre mansioni che richiedano un'attenzione totale.

ONIVYDE pegylated liposomal contiene sodio

Questo medicinale contiene 33,1 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 1,65% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come viene usato ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal deve essere somministrato solamente da operatori sanitari addestrati alla somministrazione di medicinali antitumorali.

Segua scrupolosamente tutte le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere.

Le decisioni sulle dosi che le verranno somministrate spetteranno al medico.

ONIVYDE pegylated liposomal si somministra goccia a goccia (infusione) in vena, operazione che richiederà almeno 90 minuti, e deve essere somministrato in un'unica dose.

Dopo ONIVYDE pegylated liposomal, le verranno somministrati altri due medicinali, leucovorin e 5-fluorouracile.

Il trattamento verrà ripetuto ogni due settimane.

In certi casi può essere necessario utilizzare dosi inferiori o prolungare gli intervalli tra le somministrazioni.

Può darsi che le somministrino un medicinale preventivo contro la nausea e il vomito. Se in occasione di precedenti trattamenti con ONIVYDE pegylated liposomal ha avuto sudorazione, crampi addominali e salivazione, oltre che, in fase iniziale, scariche frequenti con feci liquide, può darsi che le verranno somministrati altri medicinali prima di ONIVYDE pegylated liposomal per prevenire o ridurre questi sintomi nei cicli di trattamento successivi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. È importante che lei sia a conoscenza di quali possono essere questi effetti indesiderati.

Il medico potrà anche prescrivere altri medicinali per cercare di tenere sotto controllo gli effetti indesiderati.

Informi immediatamente il medico o l'infermiere qualora si manifestasse qualcuno dei seguenti effetti indesiderati seri:

- se si manifestano gonfiore sotto la pelle (angioedema) e/o sintomi di possibili reazioni anafilattiche/anafilattoidi come affanno improvviso, rossore, mal di testa, eruzione cutanea o orticaria (eruzione cutanea pruriginosa con ispessimenti rossi rigonfi che compaiono improvvisamente sulla pelle), sensazione di prurito, gonfiore attorno agli occhi, senso di costrizione al torace o alla gola durante o subito dopo l'infusione. Le reazioni allergiche gravi possono essere pericolose per la vita. In questo caso può essere necessario arrestare l'infusione e somministrarle un trattamento o tenerla sotto osservazione per gli effetti indesiderati osservati
- se sopraggiungono febbre, brividi e segni di infezione (perché potrebbe essere necessario un trattamento immediato)
- se ha una diarrea grave persistente (scariche frequenti con feci liquide); vedere il paragrafo 2.

Possano verificarsi i seguenti altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di globuli bianchi (neutropenia e leucopenia), basso livello di globuli rossi (anemia)
- basso livello di piastrine (trombocitopenia)
- diarrea (scariche frequenti con feci sciolte o acquose)
- nausea e vomito
- dolore allo stomaco o nell'area intestinale
- dolore alla bocca
- perdita di peso
- perdita di appetito
- perdita di liquidi corporei (disidratazione)
- basso livello di sali (elettroliti) nell'organismo (per es.: potassio, magnesio)
- insolita perdita di capelli
- stanchezza
- capogiro
- gonfiore e ritenzione di liquidi nei tessuti molli (edema periferico)
- irritazione e rigonfiamento del rivestimento del tratto digerente (infiammazione della mucosa)
- febbre
- debolezza generalizzata.

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- brividi
- infezioni, per esempio infezioni da funghi nella bocca (candidiasi orale), febbre con basso numero di globuli bianchi (neutropenia febbrile), infezioni correlate alla somministrazione del prodotto in vena
- infiammazione dello stomaco e dell'intestino (gastroenterite)
- infiammazione sistemica dell'organismo, causata da un'infezione (sepsi)
- complicazione potenzialmente fatale dell'infiammazione dell'intero organismo (shock settico)
- infezione dei polmoni (polmonite)
- basso livello di un sottotipo di globuli bianchi, chiamati linfociti, che svolgono funzioni importanti per il sistema immunitario (linfopenia)
- riduzione della quantità di alcuni sali (elettroliti) nell'organismo (per es.: fosfato, sodio)
- basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)
- insonnia
- gusto sgradevole in bocca
- una sindrome detta sindrome colinergica con sudorazione, salivazione e crampi addominali
- bassa pressione sanguigna (ipotensione)
- formazione di un coagulo di sangue in una vena profonda (trombosi venosa profonda) o occlusione di un'arteria principale del polmone o di uno dei suoi rami (embolia polmonare), oppure occlusione causata da un coagulo di sangue in altre zone del torrente circolatorio (embolia)
- deterioramento della voce, voce rauca o eccessivamente ansimante
- respiro corto
- infiammazione dell'intestino
- emorroidi
- aumento degli enzimi epatici (alanina amminotransferasi o aspartato amminotransferasi) negli esami del sangue di laboratorio
- aumento dei livelli di bilirubina (un pigmento giallo-arancione, prodotto di scarto della normale disgregazione dei globuli rossi) in altre valutazioni di laboratorio relative alla funzione del fegato
- aumento di altri parametri di laboratorio (aumento del rapporto internazionale normalizzato) relativi al funzionamento del sistema di coagulazione del sangue
- livelli abnormemente bassi di albumina (importante proteina dell'organismo) nel sangue
- prurito
- improvvisa insorgenza di problemi a carico della funzione renale che possono comportare un rapido deterioramento o la perdita della funzione stessa

- reazione anomala all'infusione che causa sintomi quali dispnea, rossore, mal di testa, senso di costrizione al torace o alla gola
- anomala ritenzione di liquidi nell'organismo che causa gonfiore nei tessuti interessati (edema).

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- infiammazione sistemica dell'organismo, causata da infezione della colecisti e dei dotti biliari (sepsi biliare)
- reazione allergica a ONIVYDE pegylated liposomal (al principio attivo o agli eccipienti)
- ridotta disponibilità di ossigeno per i tessuti dell'organismo
- infiammazione dell'esofago
- formazione o presenza di un coagulo di sangue in un vaso sanguigno, vena o arteria (trombosi)
- infiammazione del rivestimento del retto (il tratto finale del colon)
- orticaria (protuberanze rosse e gonfie)
- eruzione cutanea
- un tipo di eruzione della pelle caratterizzata dalla comparsa di una zona piatta, arrossata ricoperta da ispessimenti (eruzione maculo-papulosa)
- modificazione del colore del piatto ungueale.

Non nota (la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili)

- arrossamento della pelle

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare ONIVYDE pegylated liposomal

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C)

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo avere diluito il concentrato per l'infusione con soluzione iniettabile di glucosio al 5% o con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), la soluzione deve essere utilizzata appena possibile, ma può essere conservata a temperatura ambiente (15 °C - 25 °C) per un massimo di 6 ore. La soluzione per infusione diluita può essere conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C) per non più di 24 ore prima dell'uso. Deve rimanere al riparo dalla luce e non deve essere congelata.

Non getti questo medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene ONIVYDE pegylated liposomal

- Il principio attivo è irinotecan. Un flaconcino da 10 ml di concentrato contiene 43 mg di irinotecan base anidra (come sale sucrosfato in formulazione liposomiale pegilata).
- Gli altri componenti sono: 1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfolina (DSPC); colesterolo,

N-(carbonil-metossipolietilenglicole-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE); saccarosio octasolfato; 2- [4- (2-idrossietil)piperazin-1-il] etansolfonico (tampone HEPES); cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili. ONIVYDE pegylated liposomal contiene sodio, se sta seguendo una dieta a ridotto contenuto di sodio, vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di ONIVYDE pegylated liposomal e contenuto della confezione

ONIVYDE pegylated liposomal viene fornito come dispersione liposomiale bianca o leggermente gialla, opaca, isotonica, in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione contiene un flaconcino con 10 ml concentrato.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

Produttore

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/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.
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
Tel: + 372 664 5040

Norge

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

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 210 939 1000

Österreich

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

España

Polska

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

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: + 4 021 528 52 80

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

CA Papaellinas Ltd.
Τηλ: + 357 22 741 741

Sverige

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: + 371 67502039

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Come preparare e somministrare ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal viene fornito come dispersione liposomiale sterile alla concentrazione di 4,3 mg/ml e deve essere diluito prima della somministrazione utilizzando un ago di calibro non superiore a 21. Diluire con soluzione iniettabile di glucosio al 5% o con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) per preparare una soluzione della dose appropriata di ONIVYDE pegylated liposomal diluita fino a un volume finale di 500 ml. Miscelare la soluzione diluita capovolgendola delicatamente.
- ONIVYDE pegylated liposomal deve essere somministrato prima di leucovorin seguito da 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal non deve essere somministrato come iniezione in bolo o come soluzione non diluita.
- Durante la preparazione dell'infusione utilizzare tecniche asettiche. ONIVYDE pegylated liposomal è solo monouso.
- Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato appena possibile dopo la diluizione. La soluzione per infusione diluita può essere conservata a temperatura ambiente

(15 °C - 25 °C) per un massimo di 6 ore o in frigorifero (2 °C - 8 °C) per non più di 24 ore prima dell'uso. Deve rimanere al riparo dalla luce e non deve essere congelata.

- Prestare attenzione al fine di evitare lo stravasamento e tenere sotto controllo la sede di infusione per evidenziare i segni di infiammazione. Qualora si verifici uno stravasamento, si raccomanda di sciacquare la sede con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) e/o con acqua sterile e di applicare del ghiaccio.

Come manipolare e smaltire ONIVYDE pegylated liposomal

- ONIVYDE pegylated liposomal è un medicinale citotossico da manipolare con cautela. Si raccomanda l'uso di guanti, occhiali e indumenti di protezione durante la manipolazione o la somministrazione di ONIVYDE pegylated liposomal. Se la soluzione viene a contatto con la cute, questa deve essere lavata immediatamente e a fondo con acqua e sapone. Se la soluzione viene a contatto con le mucose, queste devono essere sciacquate a fondo con acqua. Considerando la natura citotossica del medicinale, il personale in gravidanza non deve manipolare ONIVYDE pegylated liposomal.
- Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per irinotecan (formulazioni liposomiali), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulle reazioni di Ipersensibilità: Angioedema e Reazione anafilattica/anafilattoide e Reazione cutanea (Eruzione cutanea, Orticaria, Eritema e Prurito) provenienti da studi clinici, dalla letteratura, da segnalazioni spontanee e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra irinotecan (formulazioni liposomiali) e tali reazioni sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti irinotecan (formulazioni liposomiali) devono essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili in letteratura sulle interazioni farmaco-farmaco (DDI) con la flucitosina come profarmaco del 5-fluorouracile e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un'interazione tra irinotecan (formulazioni liposomiali) e flucitosina sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti irinotecan (formulazioni liposomiali) devono essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su irinotecan (formulazioni liposomiali) il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti irinotecan (formulazioni liposomiali) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.