

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ONIVYDE 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 10 ml de concentrado contiene el equivalente a 50 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato (en forma de sal de sucrososfato de irinotecán en una formulación liposomal pegilada), que corresponde a 43 mg de irinotecán.

Un ml de concentrado contiene el equivalente a 5 mg de hidroclicloruro de irinotecán trihidrato (en forma de sal de sucrososfato de irinotecán en una formulación liposomal pegilada), que corresponde a 4,3 mg de irinotecán.

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 solución 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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

ONIVYDE, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo deben administrarse en orden consecutivo. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE es de 80 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. ONIVYDE no debe administrarse como medicamento único.

En los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, se debe valorar la posibilidad de comenzar con una dosis de inicio de ONIVYDE (irinotecán liposomal) reducida de 60 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 a 80 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.

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. En el caso de las toxicidades de grado 1 y 2, no se recomienda ninguna modificación de la dosis. En la tabla 1 y la tabla 2 se resumen los ajustes de la dosis recomendados para tratar las toxicidades de grado 3 o 4 relacionadas con ONIVYDE.

En el caso de los pacientes que inicien el tratamiento con 60 mg/m² de ONIVYDE y no aumenten la dosis a 80 mg/m², la primera reducción recomendada de la dosis es a 50 mg/m² y la segunda reducción de la dosis es a 40 mg/m². Los pacientes que necesiten seguir reduciendo la dosis deben interrumpir el tratamiento.

A los pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28 que no hayan sufrido toxicidades relacionadas con el medicamento durante el primer ciclo de tratamiento (dosis reducida de 60 mg/m²) se les podrá aumentar la dosis de ONIVYDE hasta una dosis total de 80 mg/m² en los ciclos posteriores en función de la tolerancia de cada paciente concreto.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE+5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28

<i>Grado de toxicidad (valor según los CTCAE del NCI v 4.0¹</i>	Ajuste de ONIVYDE/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 $\geq 1.500/\text{mm}^3$	
<u>Grado 3 o grado 4 (< 1.000/mm³) o fiebre neutropénica</u>	<i>Primera aparición</i>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 60 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²).
	<i>Segunda aparición</i>	Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m ²).
	<i>Tercera aparición</i>	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 $\geq 100.000/\text{mm}^3$ 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 hematológicas²:		
<u>Diarrea</u>	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 de toxicidad (valor según los CTCAE del NCI v 4.0¹)	Ajuste de ONIVYDE/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 a 60 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²)
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 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 a 60 mg/m ²
	Segunda aparición	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 mg/m ²
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento
<u>Toxicidades hepáticas, renales, respiratorias o de otro tipo</u>² 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 a 60 mg/m ² Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m ²)
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 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

¹ NCI CTCAE v 4.0 = 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 4.0

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

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas para ONIVYDE +5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes homocigotos para el UGT1A1*28

Grado (valor) de la toxicidad según los CTCAE del NCI v 4.0¹	Ajuste de ONIVYDE/5-FU (para pacientes homocigotos para el UGT1A1*28) sin aumento previo o 80 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	
	Primera aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE a 50 mg/m ² Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	Segunda aparición	Reducir la dosis de ONIVYDE a 40 mg/m ² Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	Tercera aparición	Interrumpir el tratamiento

¹ NCI CTCAE v 4.0 = 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 4.0

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio específico sobre insuficiencia hepática con ONIVYDE. Se debe evitar el uso de ONIVYDE 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. 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 en los pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min).

Personas de edad avanzada

El 41 % de los pacientes tratados con ONIVYDE en el programa clínico era \geq 65 años. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ONIVYDE en niños y adolescentes \leq 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

ONIVYDE se usa por vía intravenosa. El concentrado se debe diluir antes de la administración y administrarse como 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 es un medicamento citotóxico. Se recomienda utilizar guantes, gafas y ropa de protección durante la manipulación o administración de ONIVYDE. Las empleadas embarazadas no deben manipular ONIVYDE.

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 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 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.

Mielosupresión/neutropenia

Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La mediana de tiempo hasta la cifra mínima para la neutropenia \geq grado 3 es de 23 (intervalo: 8-104) días tras la primera dosis del tratamiento con ONIVYDE. La neutropenia febril (temperatura corporal > 38 °C y recuento de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE si se produce fiebre por neutropenia o si el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de los 1.500/mm³. 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.

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.

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

En comparación con los pacientes caucásicos, los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia febril y grave tras el tratamiento con ONIVYDE+5-FU/AF (ver las secciones 4.8 y 5.2).

Vacunas y efectos inmunosupresores

La administración de vacunas con microorganismos vivos o de vacunas atenuadas a pacientes inmunodeprimidos por medicamentos antineoplásicos, como ONIVYDE, 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 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 (ver sección 4.5).

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

ONIVYDE 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.

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

Diarrea

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

A menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina terapéutica y profiláctica en los pacientes que sufran diarrea temprana. 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. Se debe administrar loperamida hasta que el paciente permanezca sin diarrea durante 12 horas como mínimo.

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.

Se debe aplazar el tratamiento con ONIVYDE hasta que la diarrea mejore a \leq grado 1 (2-3 deposiciones/día más que las habituales antes del tratamiento). No se debe administrar ONIVYDE a los pacientes con obstrucción del intestino y enfermedad intestinal inflamatoria crónica hasta que estas se resuelvan.

Tras una diarrea de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis de ONIVYDE (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 agudas relacionadas con la perfusión

Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en los pacientes que recibieron tratamiento con ONIVYDE, 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 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. En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe interrumpir la administración de ONIVYDE.

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 en combinación con 5-FU y ácido folínico (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones.

Toxicidad pulmonar

Se han producido acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (EPI) de carácter mortal en pacientes que recibieron irinotecán no liposomal. En los estudios clínicos no se han notificado acontecimientos tipo EPI con el tratamiento con ONIVYDE. 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. 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 hasta obtener una evaluación diagnóstica. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE en los pacientes con diagnóstico confirmado de EPI.

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 combinado con otros medicamentos hepatotóxicos, especialmente en los pacientes con una insuficiencia hepática preexistente.

Insuficiencia renal

No se ha establecido el uso de ONIVYDE en los pacientes con insuficiencia renal importante (ver sección 5.2).

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

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, 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 en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m².

Excipientes

Cada ml de ONIVYDE contiene 0,144 mmol (3,31 mg) de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Interacción que afecta al uso de ONIVYDE

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 e inductores de la CYP3A4 puede reducir la exposición sistémica de ONIVYDE.

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 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. Teniendo en cuenta la interacción medicamentosa del irinotecán no liposomal y el ketoconazol, la administración conjunta de ONIVYDE y otros inhibidores de la UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir, gemfibrozilo, indinavir) también puede aumentar la exposición sistémica de ONIVYDE.

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

No se conocen interacciones entre ONIVYDE (irinotecán 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 y durante 1 mes después de concluir el mismo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE y durante 4 meses después de concluir el mismo.

Embarazo

No existen suficientes datos sobre el uso del ONIVYDE en las mujeres embarazadas. ONIVYDE 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 no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si se usa ONIVYDE 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 o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la posibilidad de que aparezcan reacciones adversas graves con ONIVYDE en los lactantes, ONIVYDE 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 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).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ONIVYDE 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

Las siguientes reacciones adversas, consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de ONIVYDE, se notificaron en 264 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, 147 de los cuales recibieron ONIVYDE en monoterapia (120 mg/m²) y 117 recibieron ONIVYDE (80 mg/m²) en combinación con 5-FU/AF.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de ONIVYDE+5FU/AF fueron: diarrea, náuseas, vómitos, apetito disminuido, neutropenia, fatiga, astenia, anemia, estomatitis y pirexia. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) del tratamiento con ONIVYDE 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+5-FU/AF y del 12 % en el grupo tratado con monoterapia.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se pueden producir durante el tratamiento con ONIVYDE se resumen a continuación y se presentan según el sistema de clasificación de órganos y categoría de frecuencia (tabla 3). 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 $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)**.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con ONIVYDE en el estudio clínico NAPOLI-1

Clasificación de órganos del sistema MedDRA*	Frecuencia de la reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> shock séptico, sepsis, neumonía, neutropenia febril, gastroenteritis, candidiasis oral <i>Poco frecuentes:</i> sepsis biliar
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia <i>Frecuentes:</i> linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes:</i> <i>hipersensibilidad</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes:</i> hipocaliemia, hipomagnesemia, deshidratación, apetito disminuido <i>Frecuentes:</i> hipoglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuentes:</i> insomnio

Clasificación de órganos del sistema MedDRA*	Frecuencia de la reacción adversa**
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> mareo <i>Frecuentes:</i> síndrome colinérgico, disgeusia
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> hipotensión
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> embolia pulmonar, embolia, trombosis venosa profunda <i>Poco frecuentes:</i> trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> disnea, disfonía <i>Poco frecuentes:</i> hipoxia
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estomatitis <i>Frecuentes:</i> colitis, hemorroides <i>Poco frecuentes:</i> esofagitis, proctitis
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i> hipoalbuminemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> alopecia <i>Poco frecuentes:</i> erupción maculopapular, cambio de color de las uñas
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes:</i> insuficiencia renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> pirexia, edema periférico, inflamación de mucosa, fatiga, astenia <i>Frecuentes:</i> reacción asociada a perfusión, edema
Exploraciones complementarias	<i>Muy frecuentes:</i> disminución de peso <i>Frecuentes:</i> bilirrubina elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, razón normalizada internacional aumentada

* Versión 14.1 del MedDRA

** Debido al reducido tamaño de la muestra, no se puede calcular la frecuencia de aparición rara a partir del estudio NAPOLI-1

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En el estudio clínico NAPOLI-1 se observaron las siguientes reacciones adversas:

Mielosupresión

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

Neutropenia/leucopenia

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+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+5-FU/AF (en 4 pacientes [3,4 %]) que en el grupo control tratado con 5-FU/AF (en 1 paciente [0,7 %]).

Trombocitopenia

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

Anemia

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

Insuficiencia renal aguda

Se han 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+5-FU/AF, en 10 de 147 (6,8 %) en el grupo tratado con ONIVYDE en monoterapia y en 6 de 134 pacientes (4,5 %) en el grupo tratado con 5-FU/AF.

Diarrea y reacciones adversas asociadas

La diarrea en una reacción adversa muy frecuente que provoca colitis, íleo, gastroenteritis, fatiga, deshidratación, pérdida de peso, toxicidades renales, hiponatremia e hipocaliemia. Se han detectado insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda, normalmente en pacientes que sufrieron deshidratación por náuseas/vómitos y/o diarrea graves. En el estudio clínico se produjo diarrea de grado 3 o grado 4 en 15 de 117 pacientes (12,8 %) que recibieron ONIVYDE+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. 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. En el estudio clínico se produjo diarrea temprana en 35 pacientes (29,9 %) y acontecimientos colinérgicos en 4 pacientes (3,4 %) que recibieron ONIVYDE+5-FU/AF.

En caso de diarrea de grado 2-4, interrumpa ONIVYDE e inicie un tratamiento para la diarrea. Tras la remisión a diarrea de grado 1, retome ONIVYDE en una dosis menor (ver sección 4.2).

Reacción relacionada con la perfusión

Se notificaron reacciones agudas relacionadas con la perfusión en 8 de 117 pacientes (6,8 %) en el grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF, en 3 de 147 (2,0 %) en el grupo tratado con ONIVYDE en monoterapia y en 8 de 134 pacientes (6,0 %) en el grupo tratado con 5-FU/AF.

Otras poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En general, no se notificaron diferencias clínicas importantes en la seguridad o la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes < 65 años, aunque se observó una mayor frecuencia de interrupción (14,8 % frente al 7,9 %) en el primer grupo tratado con ONIVYDE+5-FU/AF en el estudio NAPOLI-1 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+5-FU/AF en el estudio sobre el adenocarcinoma de páncreas.

Población asiática

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+5-FU/AF, la incidencia de neutropenia de grado ≥ 3 fue mayor en los pacientes asiáticos (18 de 33 [55 %]) que en los pacientes de raza blanca (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 de raza blanca. 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.

Procedimiento quirúrgico de Whipple previo

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, los pacientes que se habían sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple presentaron un mayor riesgo de sufrir infecciones graves tras el tratamiento con ONIVYDE+5-FU/AF (9 de 29 [30 %]) en comparación con los 11 de 88 (12,5 %) pacientes que no se habían sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple.

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 clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, la frecuencia de neutropenia de grado ≥ 3 en dichos pacientes (2 de 7 [28,6 %]) fue similar a la de los pacientes no homocigotos para el alelo UGT1A1*28 que recibieron una dosis inicial de 80 mg/m² de ONIVYDE (30 de 110 [27,3 %]) (ver sección 5.1).

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

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE+5-FU/AF, 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).

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos, ONIVYDE se administró en dosis de hasta 240 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. 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: medicamentos antineoplásicos, otros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX19

Mecanismo de acción

El principio activo de ONIVYDE 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 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

La seguridad y la eficacia de ONIVYDE se han investigado en un ensayo 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 ensayo se diseñó para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de ONIVYDE en monoterapia u ONIVYDE+5-FU/AF en comparación con un grupo control tratado con el medicamento 5-FU/AF.

Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE+5-FU/AF recibieron ONIVYDE 80 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 (ver sección 4.2). Los pacientes aleatorizados a 5-FU/AF recibieron ácido fólico 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 en monoterapia recibieron 120 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+5-FU/AF (N = 117), al grupo tratado con ONIVYDE 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 ensayo.

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 de raza blanca 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. El criterio principal de valoración fue la supervivencia global (SG). Otros criterios de valoración fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los resultados se muestran en la tabla 4. La supervivencia global se ilustra en la figura 1.

Tabla 4 Resultados de eficacia del estudio clínico NAPOLI-1

	ONIVYDE+5-FU/AF (N = 117)	5-FU/AF (N = 119)
Supervivencia global¹		
Número de muertes, n (%)	75 (64)	80 (67)
Mediana de SG (meses)	6,1	4,2
(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)	
Valor de p ⁴	0,0001	
Tasa de respuesta objetiva²		
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

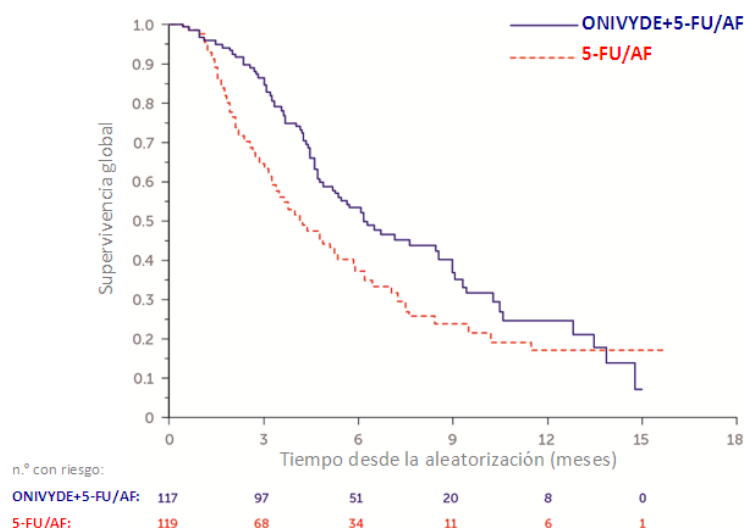
⁴ Prueba del orden logarítmico sin estratificar

⁵ Basado en la aproximación normal

⁶ Prueba exacta de Fisher

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

Figura 1 Supervivencia global



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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ONIVYDE en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas (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, en monoterapia o como parte de una poliquimioterapia, en dosis de entre 60 y 180 mg/m². En la tabla 5 se presentan los parámetros farmacocinéticos de los analitos irinotecán total y SN-38 total tras la administración de ONIVYDE 80 mg/m².

Tabla 5: Resumen del irinotecán total y el SN-38 total medios (± desviación típica)

Analito	Parámetros FC	Unidad	Media geométrica de ONIVYDE (IC del 95 %) ^a 80 mg/m ² (n = 353) ^b	Media del irinotecán no liposomal (DT) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotecán total	AUC	h ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Aclaramiento (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} eficaz	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38	AUC	h ng/ml	341	267

Analito	Parámetros FC	Unidad	Media geométrica de ONIVYDE (IC del 95 %) ^a 80 mg/m ² (n = 353) ^b	Media del irinotecán no liposomal (DT) 125 mg/m ² (n = 99) ^c
total			(326-358)	(115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} eficaz	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

DT = desviación típica

AUC= área bajo la curva de la concentración plasmática (extrapolada al infinito para ONIVYDE y AUC24h para el irinotecán no liposomal)

C_{max} = concentración plasmática máxima

t_{1/2} eficaz = semividas eficaces

^aLos valores se calculan a partir de los análisis FC de la población

^bN = 353 hace referencia a todos los sujetos incluidos en la población para el análisis FC

^cLos valores se obtienen de los datos publicados [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

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 80 mg/m² fue de 2,6 l/m², lo que indica que ONIVYDE se encuentra en su mayor parte restringido al líquido intravascular.

La unión a proteínas plasmáticas de ONIVYDE es insignificante (< 0,44 % del irinotecán total de ONIVYDE). 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 de la población realizado en pacientes tratados con ONIVYDE, en el que se usaron los resultados de un subgrupo que contaba con pruebas genotípicas para el UGT1A1*28 y que se ajustó para la dosis inferior administrada a pacientes homocigóticos para el alelo UGT1A1*28, los pacientes homocigóticos (N = 14) y no homocigóticos (N = 244) para dicho alelo tuvieron unas concentraciones promedio en estado de equilibrio de SN-38 total de 1,06 y 0,95 ng/ml, respectivamente.

Eliminación

La eliminación de ONIVYDE 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 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. En un análisis farmacocinético de la población, la insuficiencia renal leve a moderada no tuvo ningún efecto en la exposición del SN-38 total una vez ajustado en función del ASC. El análisis incluyó a 68 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 ml/min), 147 pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 ml/min) y 135 pacientes con actividad renal normal (CLcr > 90 ml/min). 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, las concentraciones promedio en estado estacionario del SN-38 total de los pacientes con concentraciones basales de bilirrubina total de 1-2 mg/dl (n = 19) fueron un 37 % más elevadas (0,98 [IC del 95 %: 0,94-1,02] y 1,29 [IC del 95 %: 1,11-1,5] ng/ml, respectivamente) que las de los pacientes con concentraciones basales de bilirrubina < 1 mg/dl (n = 329); sin embargo, 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 28 y 87 años, de los cuales el 11 % tenía ≥ 75 años, indica que la edad no posee un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al irinotecán y el SN-38.

El análisis farmacocinético de la población realizado en 196 hombres y 157 mujeres indica que el sexo no posee un efecto clínicamente significativo sobre la exposición al irinotecán y el SN-38 una vez ajustado en función del área de superficie corporal (ASC).

Etnia

El análisis farmacocinético de la población indica que los asiáticos, en comparación con los caucásicos, tienen una concentración promedio en estado estacionario de irinotecán total un 56 % menor (3,93 [IC del 95 %: 3,68-4,2] y 1,74 [IC del 95 %: 1,58-1,93] mg/l, respectivamente) y una concentración promedio en estado estacionario de SN-38 total un 8 % mayor (0,97 [IC del 95 %: 0,92-1,03] y 1,05 [IC del 95 %: 0,98-1,11] ng/ml, respectivamente).

Relación farmacocinética/farmacodinámica

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 ensayo clínico que demostraba la eficacia de ONIVYDE, las exposiciones plasmáticas más elevadas del irinotecán y el SN-38 totales en los pacientes del grupo de tratamiento con ONIVYDE+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 una vez cada 3 semanas durante 18 semanas fue de al menos 180 mg/m².

En estudios de seguridad farmacológica en perros, ONIVYDE no tuvo ningún efecto en los parámetros cardiovascular, hemodinámico, electrocardiográfico o respiratorio con dosis de hasta 21 mg/kg (420 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. 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. 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. 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-fosfolina (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-piperacil-(1)] etanosulfónico (tampón HEPES)

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

30 meses.

Tras la dilución

Se ha demostrado que la solución 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 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. Si la solución entra en contacto con la piel, esta debe lavarse concienzudamente de inmediato con agua y jabón. Si la solución 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.

Preparación de la solución y administración

ONIVYDE se suministra en forma de dispersión liposomal estéril en una concentración de 5 mg/ml y se debe diluir antes de la administración. 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 solución de la dosis correspondiente de ONIVYDE diluida hasta obtener un volumen final de 500 ml. Mezclar la solución diluida invirtiéndola suavemente. La solución diluida es entre transparente, ligeramente blanca y ligeramente opalescente, y no contiene partículas visibles.

ONIVYDE se debe administrar antes de AF seguido de 5-FU. ONIVYDE no se debe administrar en inyección intravenosa rápida ni como solución sin diluir.

Se deben utilizar técnicas asépticas durante la preparación de la perfusión. ONIVYDE 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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2018

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