

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

### Excipiente con efecto conocido

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

### Posología

ONIVYDE pegylated liposomal, el ácido folínico y el 5-fluorouracilo deben administrarse en orden consecutivo. La dosis y la pauta recomendadas de ONIVYDE pegylated liposomal es de 70 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 90 minutos, seguidos de 400 mg/m<sup>2</sup> de AF por vía intravenosa durante 30 minutos, seguidos de 2.400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal reducida de 50 mg/m<sup>2</sup> (ver las secciones 4.8 y 5.1). Si se tolera en los ciclos siguientes, se debe considerar aumentar la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m<sup>2</sup>.

### 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-HT<sub>3</sub> (u otro antiemético) al menos 30 minutos antes de la perfusión de ONIVYDE pegylated liposomal.

### Ajustes de la dosis

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

En el caso de los pacientes que inicien el tratamiento con 50 mg/m<sup>2</sup> de ONIVYDE pegylated liposomal y no aumenten la dosis a 70 mg/m<sup>2</sup>, la primera reducción recomendada de la dosis es a 43 mg/m<sup>2</sup> y la segunda reducción de la dosis es a 35 mg/m<sup>2</sup>. 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 50 mg/m<sup>2</sup>) se les podrá aumentar la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal hasta una dosis total de 70 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores en función de la tolerancia de cada paciente concreto.

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

<b>Grado de toxicidad (valor) según los CTCAE del NCI v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)</b>	
<b>Toxicidades hematológicas</b>		
<b><u>Neutropenia</u></b>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 1.500$ células/mm <sup>3</sup>	
<b>Grado 3 o grado 4 (&lt; 1.000 células/mm<sup>3</sup>) o <u>fiebre neutropénica</u></b>	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> ).
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b><u>Trombocitopenia</u></b> <b><u>Leucopenia</u></b>	No se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 100.000$ plaquetas/mm <sup>3</sup> 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.	
<b>Toxicidades no hematológicas<sup>2</sup>:</b>		
<b><u>Diarrea</u></b>	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).	

<b>Grado de toxicidad (valor según los CTCAE del NCI v 4.0<sup>1</sup>)</b>	<b>Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (para pacientes no homocigotos para el UGT1A1*28)</b>	
<b>Grado 2</b>	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).	
<b>Grado 3 o 4</b>	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b><u>Náuseas/vómitos</u></b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que las náuseas/vómitos mejoren a $\leq$ grado 1 o hasta el valor basal	
<b>Grado 3 o 4 (a pesar del tratamiento antiemético)</b>	<b>Primera aparición</b>	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Segunda aparición</b>	Optimizar el tratamiento antiemético Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m <sup>2</sup>
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b><u>Toxicidades hepáticas, renales, respiratorias o de otro tipo</u><sup>2</sup> Grado 3 o 4</b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que la reacción adversa mejore a $\leq$ grado 1	
	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 50 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU un 25 % (1.800 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m <sup>2</sup> Reducir la dosis de 5-FU otro 25 % (1.350 mg/m <sup>2</sup> )
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento
<b>Reacción anafiláctica</b>	<b>Primera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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 pegylated liposomal +5-FU/AF para toxicidades de grado 3-4 en pacientes homocigotos para el UGT1A1\*28**

<b>Grado (valor) de la toxicidad según los CTCAE del NCI v 4.0<sup>1</sup></b>	<b>Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (para pacientes homocigotos para el UGT1A1*28 sin aumento previo<sup>3</sup> a 70 mg/m<sup>2</sup>)</b>	
<b>Reacciones adversas<sup>2</sup> Grado 3 o 4</b>	No se debe iniciar un nuevo ciclo de tratamiento hasta que el acontecimiento adverso mejore a $\leq$ grado 1	
	<b>Primera aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 43 mg/m <sup>2</sup> Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	<b>Segunda aparición</b>	Reducir la dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 35 mg/m <sup>2</sup> Modificación de la dosis de 5-FU de acuerdo con la tabla 1
	<b>Tercera aparición</b>	Interrumpir el tratamiento

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> En caso de un aumento de dosis de ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m<sup>2</sup> si se tolera en los ciclos siguientes, las modificaciones de la dosis recomendadas deben seguir las indicaciones de la Tabla 1.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Personas de edad avanzada*

El 41 % de los pacientes tratados con ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal en niños y adolescentes  $\leq$  18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

ONIVYDE pegylated liposomal se usa por vía intravenosa. El concentrado se debe diluir antes de la administración y administrarse como una perfusión intravenosa única durante 90 minutos.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Lactancia (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Generales

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

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

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

#### Mielosupresión/neutropenia

Se recomienda un seguimiento mediante recuentos celulares sanguíneos completos durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal. Los pacientes deben conocer el riesgo de sufrir neutropenia y la relevancia de la fiebre. La 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 pegylated liposomal. La neutropenia febril (temperatura corporal  $> 38^\circ\text{C}$  y recuento de neutrófilos  $\leq 1.000$  células/ $\text{mm}^3$ ) se debe tratar urgentemente administrando antibióticos intravenosos de amplio espectro en un hospital. Se debe interrumpir la administración de ONIVYDE pegylated liposomal si se produce fiebre por neutropenia o si el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de los  $1.500$  células/ $\text{mm}^3$ . Se han observado casos de sepsis con fiebre por neutropenia y consiguiente shock séptico con desenlace mortal en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico tratados con ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

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

En comparación con los pacientes caucásicos, los pacientes asiáticos tienen un mayor riesgo de sufrir neutropenia febril y grave tras el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal +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 pegylated liposomal, puede provocar infecciones de carácter grave o mortal; por tanto, se debe evitar la vacunación con vacunas con microorganismos vivos. Se pueden administrar vacunas con microorganismos muertos o inactivadas, si bien la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

## Interacciones con inductores potentes de la CYP3A4

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

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

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

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

## Diarrea

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

A menos que esté contraindicada, se debe considerar la administración de atropina 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 pegylated liposomal 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 pegylated liposomal 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 pegylated liposomal (ver sección 4.2).

### Reacciones colinérgicas

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

### Reacciones agudas relacionadas con la perfusión

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

### Procedimiento quirúrgico de Whipple previo

Los pacientes que se han sometido a un procedimiento quirúrgico de Whipple tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones graves tras la administración de ONIVYDE pegylated liposomal en combinación con 5-FU y ácido folínico (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de infecciones.

### Trastornos vasculares

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

### Toxicidad pulmonar

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

### Insuficiencia hepática

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



## Insuficiencia renal

No se ha establecido el uso de ONIVYDE pegylated liposomal 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/m<sup>2</sup>)

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE pegylated liposomal +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 pegylated liposomal en pacientes con un índice de masa corporal < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

## Excipientes

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

### Interacción que afecta al uso de ONIVYDE pegylated liposomal

#### *Inductores potentes de la CYP3A4*

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

#### *Inhibidores potentes de la CYP3A4 y la UGT1A1*

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Mujeres en edad fértil/anticonceptivos en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal y durante 7 meses después de concluir el mismo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo.

### Embarazo

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad está basado en el estudio clínico NAPOLI-1. Las siguientes reacciones adversas, consideradas posible o probablemente relacionadas con la administración de ONIVYDE pegylated liposomal, se notificaron en 264 pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico, 147 de los cuales recibieron ONIVYDE pegylated liposomal en monoterapia (100 mg/m<sup>2</sup>) y 117 recibieron ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con 5-FU/AF.

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas que se pueden producir durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal se resumen a continuación y se presentan según 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  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) \* y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia de la reacción adversa*</b>
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> hipersensibilidad <i>Frecuencia no conocida:</i> reacción anafiláctica/anafilactoide, angioedema
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
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> mareo <i>Frecuentes:</i> síndrome colinérgico, disgeusia
Trastornos cardiacos	<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

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia de la reacción adversa*
Trastornos hepato biliares	<i>Frecuentes:</i> hipoalbuminemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> alopecia <i>Frecuentes:</i> prurito <i>Poco frecuentes:</i> urticaria, erupción, erupción maculopapular, cambio de color de las uñas <i>Frecuencia no conocida:</i> eritema
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

\* 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 pegylated liposomal +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 pegylated liposomal +5-FU/AF (27,4 %) que en los pacientes tratados con 5-FU/AF (1,5 %). La fiebre por neutropenia/sepsis apareció con mayor frecuencia en el grupo tratado con la combinación ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (en 4 pacientes [3,4 %]) que en el grupo control tratado con 5-FU/AF (en 1 paciente [0,7 %]).

##### Trombocitopenia

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

##### Anemia

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

##### Insuficiencia renal aguda

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 pegylated liposomal +5-FU/AF, en 10 de 147 (6,8 %) en el grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal 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 es 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 pegylated liposomal +5-FU/AF. La mediana de tiempo hasta la aparición de diarrea tardía en el caso de los pacientes que sufrieron dicho acontecimiento fue de 8 días desde la dosis anterior de ONIVYDE pegylated liposomal. Puede producirse diarrea de aparición temprana, normalmente en un periodo  $\leq$  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 pegylated liposomal +5-FU/AF.

En caso de diarrea de grado 2-4, interrumpa ONIVYDE pegylated liposomal e inicie un tratamiento para la diarrea. Tras la remisión a diarrea de grado 1, retome ONIVYDE pegylated liposomal 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 pegylated liposomal +5-FU/AF, en 3 de 147 (2,0 %) en el grupo tratado con ONIVYDE pegylated liposomal 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  $\geq$  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 pegylated liposomal +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  $\geq$  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  $\leq$  75 años ( $n = 105$ ) cuando recibieron tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF en el estudio sobre el adenocarcinoma de páncreas.

#### Población asiática

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

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

### Procedimiento quirúrgico de Whipple previo

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE pegylated liposomal +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 pegylated liposomal +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 pegylated liposomal +5-FU/AF, la frecuencia de neutropenia de grado  $\geq 3$  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 70 mg/m<sup>2</sup> de ONIVYDE pegylated liposomal (30 de 110 [27,3 %]) (ver sección 5.1).

### Pacientes con peso más bajo del normal (índice de masa corporal < 18,5 kg/m<sup>2</sup>)

En el estudio clínico en el que se evaluó ONIVYDE pegylated liposomal +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 nacional de notificación** incluido en el **Apéndice V**.

## **4.9 Sobredosis**

En los estudios clínicos, ONIVYDE pegylated liposomal se administró en dosis de hasta 210 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con diversos tipos de cáncer. Las reacciones adversas en estos pacientes fueron similares a las notificadas con la dosis y la pauta posológica recomendadas.

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

El irinotecán es un derivado de la camptotecina. Las camptotecinas actúan como inhibidores específicos de la enzima ADN-topoisomerasa I. El irinotecán y su metabolito activo, el SN-38, se unen de forma reversible al complejo ADN-topoisomerasa I y producen lesiones en el ADN monocatenario

que bloquean la horquilla de replicación y son responsables de la citotoxicidad. El irinotecán es metabolizado por la carboxilesterasa a SN-38. El SN-38 es aproximadamente 1.000 veces más potente que el irinotecán como inhibidor de la topoisomerasa I purificada procedente de estirpes celulares tumorales de seres humanos y roedores.

### Efectos farmacodinámicos

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

### Eficacia clínica y seguridad

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

Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF recibieron ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> en perfusión intravenosa durante 90 minutos, seguido de AF 400 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 46 horas, administrados cada 2 semanas. A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 se les administró una dosis inicial más baja de ONIVYDE pegylated liposomal (ver sección 4.2). Los pacientes aleatorizados a 5-FU/AF recibieron ácido folínico 200 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 30 minutos, seguido de 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante 24 horas, administrados los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 6 semanas. Los pacientes aleatorizados a ONIVYDE pegylated liposomal en monoterapia recibieron 100 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 70$  en la escala de Karnofsky (KPS), concentración de bilirrubina normal, concentración de transaminasas  $\leq 2,5$  veces el LSN o  $\leq 5$  veces el LSN en los pacientes con metástasis en hígado y albúmina  $\geq 3,0$  g/dl.

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

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

Los pacientes recibieron tratamiento hasta la evolución de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. 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**

	<b>ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/AF (N = 117)</b>	<b>5-FU/AF (N = 119)</b>
<b>Supervivencia global<sup>1</sup></b>		
<b>Número de muertes, n (%)</b>	<b>75 (64)</b>	<b>80 (67)</b>
Mediana de SG (meses)	6,1	4,2
(Intervalo de Confianza (IC) del 95 %)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Hazard Ratio (IC del 95 %) <sup>3</sup>	0,67 (0,49-0,92)	
Valor de p <sup>4</sup>	0,0122	
<b>Supervivencia sin progresión<sup>1,2</sup></b>		
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 %) <sup>3</sup>	0,56 (0,41-0,75)	
Valor de p <sup>4</sup>	0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva<sup>2</sup></b>		
N	19	1
TRO (%) Tasa de Respuesta Objetiva	16,2	0,8
IC del 95 % de la tasa <sup>5</sup>	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Diferencia entre tasas (IC del 95 %) <sup>5</sup>	15,4 (8,5; 22,3)	
Valor de p <sup>6</sup>	< 0,0001	

<sup>1</sup> La mediana es el cálculo de la mediana de tiempo de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier

<sup>2</sup> De acuerdo con los criterios RECIST, v. 1.1.

<sup>3</sup> Análisis mediante el modelo de Cox

<sup>4</sup> Prueba del orden logarítmico sin estratificar

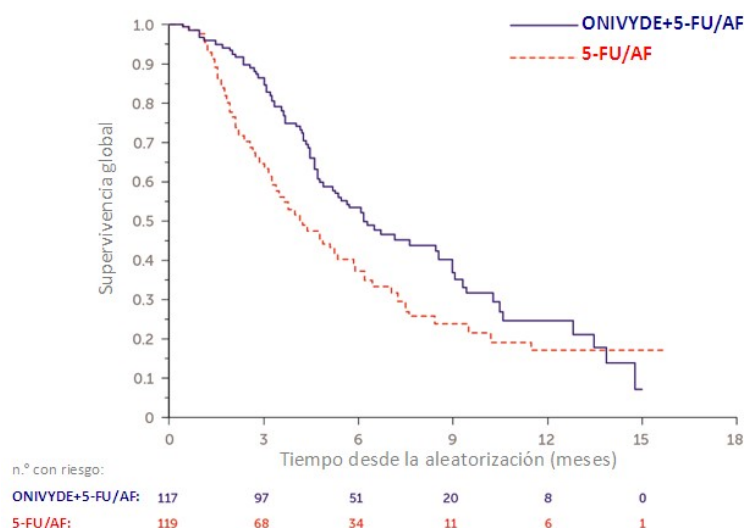
<sup>5</sup> Basado en la aproximación normal

<sup>6</sup> 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 pegylated liposomal.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ONIVYDE pegylated liposomal en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del 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 pegylated liposomal, en monoterapia o como parte de una poliquimioterapia, en dosis de entre 50 y 155 mg/m<sup>2</sup>. En la tabla 5 se presentan los parámetros farmacocinéticos de los analitos irinotecán total y SN-38 total tras la administración de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup>.

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

Analito	Parámetros FC	Unidad	Media geométrica de ONIVYDE pegylated liposomal (IC del 95 %) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n = 353) <sup>b</sup>	Media del irinotecán no liposomal (DT) 125 mg/m <sup>2</sup> (n = 99) <sup>c</sup>
Irinotecán total	AUC	h×ng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	28.353 (27.761-28.958)	1.492 (452)
	Aclaramiento (CL)	l/h/m2	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volumen (V)	l/m2	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)

Analito	Parámetros FC	Unidad	Media geométrica de ONIVYDE pegylated liposomal (IC del 95 %) <sup>a</sup> 70 mg/m <sup>2</sup> (n = 353) <sup>b</sup>	Media del irinotecán no liposomal (DT) 125 mg/m <sup>2</sup> (n = 99) <sup>c</sup>
	t <sub>1/2 eficaz</sub>	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 total	AUC	h ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C <sub>max</sub>	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t <sub>1/2 eficaz</sub>	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 pegylated liposomal y AUC24h para el irinotecán no liposomal)

C<sub>max</sub> = concentración plasmática máxima

t<sub>1/2 eficaz</sub> = semividas eficaces

<sup>a</sup>Los valores se calculan a partir de los análisis FC de la población

<sup>b</sup>N = 353 hace referencia a todos los sujetos incluidos en la población para el análisis FC

<sup>c</sup>Los 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/m<sup>2</sup>). El volumen de distribución de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> fue de 2,6 l/m<sup>2</sup>, lo que indica que ONIVYDE pegylated liposomal se encuentra en su mayor parte restringido al líquido intravascular.

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

### Biotransformación

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

En la transformación metabólica del irinotecán en el metabolito activo SN-38 actúan como mediadoras las enzimas carboxilesterasas. *Los estudios in vitro* indican que el irinotecán, el SN-38 y otro metabolito, el ácido aminopentano carboxílico (APC), no inhiben las isoenzimas del citocromo P-450. El SN-38 es posteriormente conjugado principalmente por la enzima UDP-glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) para formar un metabolito glucurónido. La actividad de la UGT1A1 es menor en las personas con polimorfismos genéticos que producen una disminución de la actividad enzimática, como el polimorfismo del UGT1A1\*28. En el análisis farmacocinético de la población realizado en pacientes tratados con ONIVYDE pegylated liposomal, 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 pegylated liposomal y del irinotecán no liposomal no se ha dilucidado por completo en los seres humanos.

La excreción urinaria del irinotecán no liposomal es de entre un 11 % y un 20 %; la del SN-38 es < 1 % y la del glucurónido de SN-38 es del 3 %. La excreción biliar y urinaria acumulada del irinotecán y sus metabolitos (SN-38 y glucurónido de SN-38) durante las 48 horas siguientes a la administración del irinotecán no liposomal en dos pacientes osciló entre aproximadamente el 25 % (100 mg/m<sup>2</sup>) y el 50 % (300 mg/m<sup>2</sup>).

#### 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 área de superficie corporal (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 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<sub>máx</sub> plasmática más elevada de SN-38 a una mayor probabilidad de sufrir neutropenia, y una C<sub>max</sub> plasmática más elevada de irinotecán total se asoció a una mayor probabilidad de sufrir diarrea.

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

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en ratones, ratas y perros, los órganos afectados por la toxicidad fueron el tracto gastrointestinal y el sistema hematológico. La intensidad de los efectos estaba relacionada con la dosis y era reversible. La concentración máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) en ratas y perros tras 90 minutos de perfusión intravenosa con ONIVYDE pegylated liposomal una vez cada 3 semanas durante 18 semanas fue de 155 mg/m<sup>2</sup>.

En estudios de seguridad farmacológica en perros, ONIVYDE pegylated liposomal no tuvo ningún efecto en los parámetros cardiovascular, hemodinámico, electrocardiográfico o respiratorio con dosis de hasta 18 mg/kg o 360 mg/m<sup>2</sup>. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en ratas no se observaron hallazgos indicativos de toxicidad relacionada con el SNC.

#### Potencial genotóxico y carcinogénico

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ONIVYDE pegylated liposomal. En lo que respecta al irinotecán no liposomal, en ratas tratadas una vez a la semana con una dosis máxima de 150 mg/m<sup>2</sup> durante 13 semanas, no se notificaron tumores relacionados con el tratamiento 91 semanas después de finalizar el mismo. En estas condiciones, existió una tendencia lineal significativa con la dosis para la incidencia de los pólipos del estroma endometrial y las trompas de Falopio y los sarcomas del estroma endometrial combinados. Debido a su mecanismo de acción, el irinotecán se considera un posible carcinógeno.

#### Toxicidad para la reproducción

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Lípidos que forman los liposomas

1,2-distearoil-sn-glicero-3-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-hidroxiethyl)-1-piperacil-(1)] etanosulfónico (tampón HEPES)

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Periodo de validez**

### Vial sin abrir

3 años.

### Tras la dilución

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

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

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

No congelar.

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

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

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Cada envase contiene un vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

### Preparación de la dispersión y administración

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

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

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

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

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

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1130/001

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

Fecha de la primera autorización: 14 octubre 2016

Fecha de la última renovación: 16 julio 2021

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy

Francia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **EMBALAJE EXTERIOR**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

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

#### **2. PRINCIPIO ACTIVO**

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

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

DSPC

Colesterol

MPEG-2000-DSPE

Octasulfato de sacarosa

Tampón HEPES

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para dispersión para perfusión

43 mg/10 ml

1 vial

#### **5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Para un único uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa tras la dilución.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Onivyde pegylated liposomal (irinotecán) no es equivalente a las formulaciones no liposomales. No intercambiar.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Citotóxico: manipular con precaución y eliminar según los requisitos especiales.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1130/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml concentrado para dispersión para perfusión  
irinotecán  
Vía IV tras la dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

43 mg/10 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

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

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es ONIVYDE pegylated liposomal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ONIVYDE pegylated liposomal
3. Cómo se usa ONIVYDE pegylated liposomal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ONIVYDE pegylated liposomal
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es ONIVYDE pegylated liposomal y para qué se utiliza

##### Qué es ONIVYDE pegylated liposomal y cómo funciona

ONIVYDE pegylated liposomal es un medicamento para el cáncer que contiene el principio activo irinotecán. Este principio activo se ha introducido en pequeñas partículas lipídicas (grasas) llamadas liposomas.

El irinotecán pertenece a un grupo de medicamentos para el cáncer llamados «inhibidores de la topoisomerasa». Bloquea una enzima denominada topoisomerasa I, que participa en la división del ADN celular. Esto evita que las células cancerosas se multipliquen y crezcan y, finalmente, consigue que estas células se mueran.

Se espera que los liposomas se acumulen dentro del tumor y liberen lentamente el medicamento, lo que permite que actúe durante más tiempo.

##### Para qué se utiliza ONIVYDE pegylated liposomal

ONIVYDE pegylated liposomal se utiliza para tratar a pacientes adultos con cáncer pancreático metastásico (cáncer de páncreas que ya se ha extendido a otra parte del cuerpo) cuyo tratamiento anterior para el cáncer contenía un medicamento llamado gemcitabina. ONIVYDE pegylated liposomal se utiliza en combinación con otros medicamentos para el cáncer, llamados 5-fluorouracilo y ácido folínico.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa ONIVYDE pegylated liposomal o por qué le han recetado este medicamento, pregunte a su médico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ONIVYDE pegylated liposomal

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información general que contiene este prospecto.



## **No use ONIVYDE pegylated liposomal**

- si tiene antecedentes de alergia grave al irinotecán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está dando pecho

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren ONIVYDE pegylated liposomal

- si ha tenido algún problema hepático o ictericia
- si ha tenido alguna enfermedad pulmonar o ha recibido anteriormente medicamentos (factores estimuladores de colonias) para aumentar el recuento celular sanguíneo o radioterapia
- si está tomando otros medicamentos (ver sección «Otros medicamentos y ONIVYDE pegylated liposomal»)
- si está pensando vacunarse, ya que muchas vacunas no deben ponerse durante la quimioterapia
- si sigue una dieta pobre en sodio, ya que este medicamento contiene sodio.

Consulte a su médico o enfermero inmediatamente durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal

- si siente de manera repentina respiración difícil, rubefacción, dolor de cabeza, erupción cutánea o habón urticarial (erupción pruriginosa con bultos rojos inflamados en la piel que aparecen repentinamente), picazón, hinchazón alrededor de los ojos, opresión en el pecho o la garganta durante la perfusión o poco después de esta
- si tiene fiebre, escalofrío u otros síntomas de infección
- si sufre diarrea con deposiciones líquidas frecuentes y esta no mejora después de entre 12 y 24 horas de tratamiento (ver más adelante)
- si tiene dificultad para respirar o tos.
- si tiene signos o síntomas relativos a un coágulo de sangre, como dolor repentino e hinchazón en una pierna o un brazo, aparición repentina de tos, dolor de pecho o dificultad para respirar.

### Qué hacer en caso de diarrea

Tan pronto como se producen las primeras deposiciones líquidas, empiece a beber grandes cantidades de líquidos de rehidratación (por ejemplo, agua, refrescos, bebidas con gas, sopa) para evitar perder demasiado líquido y sales del cuerpo. Consulte inmediatamente a su médico para que le proporcione un tratamiento adecuado. El médico puede darle un medicamento que contiene loperamida para que empiece el tratamiento en casa, pero no debe utilizarlo durante más de 48 horas seguidas. Si las deposiciones blandas persisten, consulte a su médico.

### Análisis de sangre y exploraciones médicas

Antes de empezar el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal, su médico le realizará análisis de sangre (u otras exploraciones médicas) para determinar cuál es la mejor dosis de inicio para usted. Será necesario que le realicen más pruebas (análisis de sangre o de otro tipo) durante el tratamiento, para que su médico pueda vigilar sus células sanguíneas y evaluar cómo está respondiendo al tratamiento. Es posible que su médico tenga que ajustar la dosis o su tratamiento.

## **Niños y adolescentes**

No se recomienda el uso de ONIVYDE pegylated liposomal en niños y adolescentes menores de 18 años.

## **Otros medicamentos y ONIVYDE pegylated liposomal**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante que comunique a su médico si le han administrado anteriormente irinotecán en cualquiera de sus formas.

No debe utilizarse ONIVYDE pegylated liposomal en lugar de otros medicamentos con irinotecán, ya que actúa de forma diferente cuando va introducido en liposomas que cuando se administra en su formulación libre.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está recibiendo, o ha recibido recientemente quimioterapia y/o radioterapia o un tratamiento con el medicamento antifúngico flucitosina.

Además, es especialmente importante que comunique a su médico si también está tomando los medicamentos siguientes, ya que reducen el nivel de irinotecán en el organismo:

- fenitoína, fenobarbital o carbamazepina (medicamentos utilizados para tratar convulsiones y caídas)
- rifampicina y rifabutina (medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis)
- Hierba de San Juan (un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión y el decaimiento).

Es especialmente importante que comunique a su médico si también está tomando los medicamentos siguientes, ya que aumentan el nivel de irinotecán en el organismo:

- ketoconazol, itraconazol o voriconazol (medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas)
- claritromicina (antibiótico utilizado para tratar infecciones bacterianas)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (medicamentos para la infección por VIH)
- regorafenib (un medicamento utilizado para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer)
- telaprevir (medicamento utilizado para tratar una enfermedad del hígado llamada hepatitis C)
- nefazodona (medicamento utilizado para tratar la depresión y el decaimiento)
- gemfibrozilo (medicamento utilizado para tratar altas concentraciones de grasas en la sangre)

### **Uso de ONIVYDE pegylated liposomal con alimentos y bebidas**

Evite comer pomelos y beber zumo de pomelo mientras le tratan con ONIVYDE pegylated liposomal, ya que pueden aumentar el nivel de irinotecán en su organismo.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

No deben administrarle ONIVYDE pegylated liposomal si está embarazada, ya que puede perjudicar al feto. Informe a su médico si está embarazada o piensa que puede estarlo. Si tiene intención de quedarse embarazada, pida consejo a su médico. Si le administran ONIVYDE pegylated liposomal, no debe dar el pecho hasta un mes después de la última dosis.

Antes de empezar a usar este medicamento consulte a su médico sobre el posible riesgo de este medicamento y las opciones que pueden preservar su capacidad para tener hijos.

Durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal y durante los siete meses siguientes debe elegir un método de control de la natalidad eficaz que sea adecuado para usted, con el fin de evitar embarazos durante dicho periodo. Los hombres deben utilizar preservativos durante el tratamiento con ONIVYDE pegylated liposomal y durante 4 meses después de concluir el mismo.

Informe a su médico si está en periodo de lactancia. No deben administrarle ONIVYDE pegylated liposomal si está en periodo de lactancia, ya que puede perjudicar al niño.

### **Conducción y uso de máquinas**

ONIVYDE pegylated liposomal puede influir en su capacidad para conducir y usar máquinas (ya que puede sentirse soñoliento, mareado o exhausto con el uso de ONIVYDE pegylated liposomal). Si se

siente soñoliento, mareado o exhausto, debe evitar conducir, usar máquinas o realizar otras tareas que requieran la máxima atención.

### **ONIVYDE pegylated liposomal contiene sodio**

Este medicamento contiene 33,1 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,65% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

### **3. Cómo se usa ONIVYDE pegylated liposomal**

Solo pueden administrar ONIVYDE pegylated liposomal los profesionales sanitarios con experiencia en la administración de medicamentos para el cáncer. Siga cuidadosamente todas las instrucciones indicadas por su médico o enfermero.

Su médico decidirá las dosis que se le administrarán.

ONIVYDE pegylated liposomal se administra como una única dosis en forma de goteo (perfusión) en una vena, que debe durar al menos 90 minutos.

Una vez que le hayan administrado ONIVYDE pegylated liposomal, le administrarán otros dos medicamentos, ácido fólico y 5-fluorouracilo.

El tratamiento se repetirá cada dos semanas.

En determinados casos, puede ser necesario reducir las dosis o prolongar los intervalos de administración.

Es posible que reciba premedicación para las náuseas y vómitos. Si ha sufrido sudoración, calambres abdominales y salivación, así como deposiciones líquidas frecuentes de aparición temprana durante tratamientos anteriores con ONIVYDE pegylated liposomal, es posible que reciba otros medicamentos antes de ONIVYDE pegylated liposomal para evitar o reducir dichos efectos en los ciclos de tratamiento siguientes.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Es importante que sepa cuáles pueden ser estos efectos adversos.

Su médico también puede recetarle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

#### **Informe inmediatamente a su médico o enfermero si sufre cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:**

- si experimenta hinchazón bajo la piel (angioedema) y/o síntomas de posibles reacciones anafilácticas/anafilactoides tales como respiración difícil de manera repentina, rubefacción, náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea o habón urticarial (erupción pruriginosa con bultos rojos inflamados en la piel que aparecen repentinamente), picazón, hinchazón alrededor de los ojos, opresión en el pecho o la garganta durante la perfusión o poco después de esta. Las reacciones alérgicas graves pueden ser mortales. Podría ser necesario suspender la perfusión y administrarle un tratamiento o vigilar los efectos adversos
- si tiene fiebre, escalofrío y signos de infección (ya que podría necesitar un tratamiento inmediato)
- si sufre diarrea intensa y persistente (deposiciones líquidas y frecuentes); ver sección 2

## **Pueden producirse los siguientes otros efectos adversos:**

### **Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Concentraciones bajas de leucocitos (glóbulos blancos) (neutropenia y leucopenia), concentraciones bajas de hematíes (glóbulos rojos) (anemia)
- Concentraciones bajas de plaquetas (trombocitopenia)
- Diarrea (deposiciones frecuentes y blandas o acuosas)
- Náuseas y vómitos
- Dolor de estómago o en la zona del intestino
- Dolor bucal (en la boca)
- Pérdida de peso
- Pérdida del apetito
- Pérdida de líquidos corporales (deshidratación)
- Nivel bajo de sales (electrolitos) en el organismo (por ejemplo, potasio, magnesio)
- Pérdida inusual del pelo
- Cansancio
- Mareo
- Hinchazón y retención de líquidos en los tejidos blandos (edema periférico)
- Dolor e hinchazón de la mucosa digestiva (inflamación de la mucosa)
- Fiebre
- Debilidad generalizada

### **Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Escalofrío
- Infecciones, por ejemplo, infecciones fúngicas en la boca (candidiasis oral), fiebre con cifras bajas de leucocitos (glóbulos blancos) (neutropenia febril), infecciones relacionadas con la administración del medicamento en una vena
- Inflamación del estómago y el intestino (gastroenteritis)
- Inflamación sistémica del cuerpo, causada por una infección (sepsis)
- Complicación potencialmente mortal de la inflamación de todo el cuerpo (shock séptico)
- Infección de los pulmones (neumonía)
- Nivel bajo de un subtipo de leucocitos (glóbulos blancos), llamados linfocitos, con una función importante para el sistema inmunitario (linfopenia)
- Disminución de algunas sales (electrolitos) en el organismo (por ejemplo, fosfato, sodio)
- Concentración baja de azúcar en la sangre (hipoglucemia)
- Falta de sueño
- Mal sabor de boca
- Un síndrome llamado «síndrome colinérgico», con sudoración, salivación y calambres abdominales
- Presión arterial baja (hipotensión)
- Formación de un coágulo de sangre en una vena profunda (trombosis venosa profunda) o bloqueo de la arteria principal del pulmón o una de sus ramas (embolia pulmonar), o bloqueo debido a un coágulo de sangre en algún otro lugar del torrente sanguíneo (embolia)
- Alteración de la voz, voz ronca o excesivamente entrecortada
- Respiración difícil
- Inflamación del intestino
- Almorranas (hemorroides)
- Aumento de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) en análisis de sangre
- Aumento de la bilirrubina (un pigmento amarillo anaranjado, producto de deshecho de la descomposición normal de los glóbulos rojos) en otros análisis de laboratorio relacionados con el funcionamiento del hígado
- Aumento en otros análisis de laboratorio (aumento de la razón normalizada internacional) relacionados con el funcionamiento del sistema de coagulación de la sangre
- Concentraciones sanguíneas normalmente bajas de albúmina (proteína importante del cuerpo)
- Picazón

- Problemas repentinos con la actividad de los riñones que pueden provocar un rápido deterioro o pérdida del funcionamiento renal
- Reacción anormal a la perfusión que causa síntomas como respiración difícil, rubefacción, dolor de cabeza, opresión en el pecho o la garganta
- Retención de líquidos anormal en el cuerpo que causa hinchazón en los tejidos afectados (edema)

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Inflamación sistémica del cuerpo, causada por una infección de la vesícula biliar y las vías biliares (sepsis biliar)
- Reacción alérgica a ONIVYDE pegylated liposomal (al principio activo o a los excipientes)
- Disminución de la llegada de oxígeno a los tejidos corporales
- Inflamación del esófago (tubo que conduce los alimentos al estómago)
- Formación o presencia de un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo, ya sea una vena o una arteria (trombosis)
- Inflamación de la mucosa del recto (final del intestino grueso)
- Habón urticarial (bultos rojos inflamados)
- Erupción cutánea
- Tipo de erupción caracterizado por la aparición de una zona de la piel plana y enrojecida cubierta de bultos (erupción maculopapular)
- Cambios en el color de las láminas ungueales (placas de la uñas)

**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Enrojecimiento de la piel

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de ONIVYDE pegylated liposomal**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

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

Una vez se ha diluido el concentrado para la perfusión con una solución inyectable de glucosa al 5 % o de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), la dispersión debe utilizarse lo antes posible, pero puede conservarse a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) durante un periodo de hasta 6 horas. Antes de usarse, la dispersión para perfusión diluida puede conservarse en la nevera (2 °C-8 °C) durante un plazo no superior a 24 horas. Se debe proteger de la luz y no se debe congelar.

Este medicamento no se debe tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de ONIVYDE pegylated liposomal

- El principio activo es irinotecán. Un vial de 10 ml de concentrado contiene 43 mg de irinotecán base anhidra libre (en forma de sal de sucrosfato en una formulación liposomal pegilada).
- Los demás componentes son: 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC); colesterol, N-(carbonil-metoxipolietilenglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE); octosulfato de sacarosa; ácido 2-[4-(2-hidroxiethyl)-1-piperacil-(1)] etanosulfónico (tampón HEPES); cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables. ONIVYDE pegylated liposomal contiene sodio; si sigue una dieta pobre en sodio, ver sección 2.

### Aspecto del producto y contenido del envase

ONIVYDE pegylated liposomal se suministra en forma de dispersión liposomal isotónica opaca entre blanca y ligeramente amarilla en un vial de vidrio.

Cada envase contiene un vial con 10 ml de concentrado.

### Titular de la autorización de comercialización

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francia

### Fabricante

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Servier Laboratories OÜ  
Tel:+ 372 664 5040

#### **Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"  
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ30 210 939 1000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

CA Papaellinas Ltd.  
Τηλ: + 357 22 741 741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: + 371 67502039

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: + 4 021 528 52 80

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:****Preparación y administración de ONIVYDE pegylated liposomal**

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

- ONIVYDE pegylated liposomal se debe administrar antes del ácido fólico seguido de 5-fluorouracilo. ONIVYDE pegylated liposomal no se debe administrar en inyección intravenosa rápida ni como dispersión sin diluir.
- Se deben utilizar técnicas asépticas durante la preparación de la perfusión. ONIVYDE pegylated liposomal es solo para un único uso.
- Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar lo antes posible tras la dilución. Antes de usarse, la dispersión para perfusión diluida puede guardarse a temperatura ambiente (entre 15 °C y 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. Se debe proteger de la luz y no se debe congelar.
- 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.

### **Manipulación y eliminación de ONIVYDE pegylated liposomal**

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



#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para irinotecán (formulación liposomal), las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En base a los datos disponibles de reacciones de hipersensibilidad: angioedema y reacción anafiláctica/anafilactoide y reacciones cutáneas (erupción, urticaria, eritema y prurito) extraídos de los ensayos clínicos, la bibliografía, las notificaciones espontáneas y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que hay al menos una posibilidad razonable de relación de causalidad entre irinotecán (formulación liposomal) y dichas reacciones. El PRAC concluyó que la información de los productos que contengan irinotecán (formulación liposomal) debe ser modificada en consecuencia.

En base a los datos disponibles de interacciones fármaco-fármaco (IFF) con flucitosina como profármaco de 5-fluorouracilo en la bibliografía y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera la interacción entre irinotecán (formulación liposomal) y flucitosina como al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contengan irinotecán (formulación liposomal) debe ser modificada en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para irinotecán (formulación liposomal), el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen irinotecán (formulación liposomal) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.