

Onivyde pegylated liposomal

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 10 ml de dispersion à diluer contient 43 mg de base anhydre libre d'irinotécan (sous forme de sel de sucrosafate dans une formulation liposomale pégylée).

Un ml de dispersion à diluer contient 4.3 mg de base anhydre libre d'irinotécan (sous forme de sel de sucrosafate dans une formulation liposomale pégylée).

Excipient à effet notoire

1 ml de dispersion à diluer contient 0,144 mmol (3,31 mg) de sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion à diluer pour perfusion.
Dispersion liposomale isotonique opaque blanche à jaune clair.
Le pH de la dispersion à diluer est de 7,2 et l'osmolalité de 295 mosmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ONIVYDE pegylated liposomal est indiqué :

- en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV) dans le traitement de première intention des patients adultes présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique ;
- en association avec le 5-FU et la LV dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatique, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.

4.2 Posologie et mode d'administration

ONIVYDE pegylated liposomal ne doit être prescrit et administré aux patients que par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des anticancéreux.

ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas équivalent aux formulations d'irinotécan non liposomal et ces formulations ne sont pas interchangeables.

Posologie

ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré en monothérapie et doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine

ONIVYDE pegylated liposomal, l'oxaliplatine, la LV et le 5-FU doivent être administrés de façon séquentielle. La posologie recommandée d'ONIVYDE pegylated liposomal est de 50 mg/m² en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivis de 60 mg/m² d'oxaliplatine en perfusion intraveineuse de 120 minutes, suivis de 400 mg/m² de LV en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusion intraveineuse de 46 heures. Ce schéma thérapeutique doit être administré toutes les 2 semaines.

L'oxaliplatine peut être arrêté s'il n'est pas bien toléré et le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV peut être poursuivi.

La dose initiale recommandée d'ONIVYDE pegylated liposomal chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 est inchangée et reste de 50 mg/m² administrés en perfusion intraveineuse de 90 minutes (voir rubriques 5.1 et 5.2).

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

ONIVYDE pegylated liposomal, la leucovorine et le 5-fluorouracile doivent être administrés de façon séquentielle.

La posologie recommandée d'ONIVYDE pegylated liposomal est de 70 mg/m² en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivis de 400 mg/m² de LV en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusion intraveineuse de 46 heures, toutes les 2 semaines.

Il convient d'envisager de diminuer la dose initiale d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m² chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (voir rubriques 4.8 et 5.1). Il convient d'envisager d'augmenter la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 70 mg/m² s'il est bien toléré lors des cycles suivants.

Prémédication

Il est recommandé d'administrer aux patients une prémédication aux doses standard de dexaméthasone (ou un corticostéroïde équivalent) en association avec un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ (ou autre antiémétique) au moins 30 minutes avant la perfusion d'ONIVYDE pegylated liposomal.

Ajustements posologiques

Toute modification de la dose doit être basée sur la toxicité précédente la moins favorable. La posologie de la leucovorine ne nécessite aucun ajustement.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine

Tableau 1 : Modifications des doses recommandées pour l'association ONIVYDE pegylated liposomal + oxaliplatine/5-FU/LV

Grade des toxicités (valeur selon les critères CTCAE du NCI)	Ajustements des doses d'ONIVYDE pegylated liposomal/ oxaliplatine/5-FU	
Toxicités hématologiques		
Neutropénie	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre un nombre absolu de neutrophiles $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/\text{l}$)	
Grade 3 ou Grade 4 (< 1000 cellules/mm³) ou neutropénie fébrile	Première apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 80 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 20 %

	Deuxième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 65 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Troisième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Quatrième apparition	Arrêter le traitement
<u>Thrombopénie</u> <u>Leucopénie</u>	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre une numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{l}$). Les modifications de dose en cas de leucopénie ou de thrombopénie reposent sur le grade de toxicité NCI CTCAE et sont les mêmes que celles recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.	
Toxicités non hématologiques*		
<u>Diarrhée</u>	Ne pas débiter un nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement)	
<u>Grade 2</u>	Ne pas débiter un nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement)	
<u>Grade 3 ou 4</u>	Première apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 80 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 20 %
	Deuxième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 65 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Troisième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Quatrième apparition	Arrêter le traitement
<u>Toutes les autres toxicités*</u> <u>Grade 3 ou 4</u>	Première apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 80 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 20 %
	Deuxième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 65 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Troisième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Quatrième apparition	Arrêter le traitement
<u>Pour les nausées et vomissements de grade ≥ 3</u>	Réduire la dose uniquement en cas de survenue malgré la prise d'un traitement anti-émétique optimal	
<u>Syndrome mains-pieds</u> <u>Grade 3 ou 4</u>	Première apparition	Arrêter le traitement
<u>Toxicité neurocérébelleuse de tout grade ou toxicité cardiaque de grade ≥ 2</u>	Première apparition	Arrêter le traitement
<u>Réaction anaphylactique</u>	Première apparition	Arrêter le traitement
<u>Pneumopathie interstitielle</u>	Première apparition	Arrêter le traitement

* Exceptées l'asthénie et l'anorexie ;

† NCI CTCAE = critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version en vigueur

Les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 doivent débuter ONIVYDE pegylated liposomal à la même dose et les mêmes recommandations en matière de réduction de la dose doivent s'appliquer.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Pour les patients qui débutent un traitement à la posologie de 50 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal sans augmentation de la dose à 70 mg/m², il est recommandé de procéder à une première réduction de la dose à 43 mg/m² puis à une deuxième réduction à 35 mg/m². Les patients nécessitant une réduction de dose supplémentaire doivent arrêter le traitement.

Chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 et n'ayant pas présenté de toxicité liée au médicament au cours du premier cycle de traitement (dose réduite de 50 mg/m²), la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal pourra être augmentée jusqu'à une dose totale de 70 mg/m² au cours des cycles suivants, en fonction de la tolérance de chaque patient.

Tableau 2 : Modifications des doses recommandées pour ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV en cas de toxicité de grade 3 et 4 chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE¹	Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28)	
Toxicités hématologiques		
Neutropénie	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre un nombre absolu de neutrophiles de ≥ 1500 cellules/mm ³	
Grade 3 ou 4 (< 1000 cellules/mm³) ou neutropénie fébrile	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m ²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m ²)
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
Thrombopénie Leucopénie	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre une numération plaquettaire de $\geq 100\ 000$ plaquettes/mm ³ Les modifications de dose en cas de leucopénie et thrombopénie reposent sur le grade de toxicité NCI CTCAE et sont les mêmes que celles recommandées pour la neutropénie.	
Toxicités non hématologiques²		
Diarrhée	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement).	
Grade 2	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement).	
Grade 3 ou 4	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m ²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m ²)
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
Nausées/vomissements	Ne pas débuter de nouveau cycle de traitement avant résolution des nausées ou vomissements à un grade ≤ 1 ou au niveau de référence.	
Grade 3 ou 4 (malgré un traitement antiémétique)	Première apparition	Optimiser le traitement antiémétique Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m ²

	Deuxième apparition	Optimiser le traitement antiémétique Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ²
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
Toxicités hépatiques, rénales, respiratoires ou autres² Grade 3 ou 4	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution des effets indésirables à un grade ≤ 1.	
	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m ²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m ²)
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
Réaction anaphylactique	Première apparition	Arrêter le traitement
Pneumopathie interstitielle	Première apparition	Arrêter le traitement

¹ NCI CTCAE = critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version en vigueur

² Excluent l'asthénie et l'anorexie ; l'anorexie de grade 3 et l'asthénie ne nécessitent pas d'ajustement de dose.

Tableau 3 : Modifications des doses recommandées pour ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV en cas de toxicité de grade 3 et 4 chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE¹	Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 sans augmentation préalable³ à 70 mg/m²)	
Effets indésirables² Grade 3 ou 4	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution de l'effet indésirable à un grade ≤ 1.	
	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 2
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 35 mg/m ² Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 2
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
Réaction anaphylactique	Première apparition	Arrêter le traitement
Pneumopathie interstitielle	Première apparition	Arrêter le traitement

¹ NCI CTCAE = critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version en vigueur

² Excluent l'asthénie et l'anorexie ; l'anorexie de grade 3 et l'asthénie ne nécessitent pas d'ajustement de dose.

³ Dans le cas d'une augmentation de dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 70mg/m², si tolérée lors des cycles suivants, les recommandations de modifications de doses doivent suivre le tableau 2.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

ONIVYDE pegylated liposomal n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients ayant un taux de bilirubine > 2,0 mg/dl, d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT) > 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN) ou > 5 fois cette limite en cas de métastases hépatiques (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

ONIVYDE pegylated liposomal n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique n'est

recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 ml/min).

Patients âgés

Quarante-neuf pour cent (49,6 %) et quarante-et-un pour cent (41 %) des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal dans le cadre, respectivement, de l'étude NAPOLI-3 et de l'étude NAPOLI-1, étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ONIVYDE pegylated liposomal chez les enfants et adolescents âgés de 18 ans ou moins n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

ONIVYDE pegylated liposomal est destiné à une administration par voie intraveineuse. La dispersion doit être diluée avant d'être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour plus d'informations, voir rubrique 6.6.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

ONIVYDE pegylated liposomal est un médicament cytotoxique. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes et des vêtements de protection lors de la manipulation et de l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité sévère à l'irinotécan ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

ONIVYDE pegylated liposomal est une formulation liposomale de l'irinotécan présentant des propriétés pharmacocinétiques différentes de l'irinotécan non liposomal. Sa concentration et son dosage sont différents de l'irinotécan non liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal n'est pas équivalent aux formulations d'irinotécan non liposomal et ces formulations ne sont pas interchangeables.

Il n'a pas été démontré de bénéfice en terme de survie à l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal dans la population limitée de patients prétraités par irinotécan non liposomal.

Myélosuppression/neutropénie

La surveillance de l'hémogramme est recommandée pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Les patients doivent être informés du risque de neutropénie et de l'importance de la fièvre. Une neutropénie fébrile (température corporelle > 38 °C et une numération des neutrophiles ≤ 1000 cellules/mm³) doit être traitée en urgence en milieu hospitalier par des antibiotiques à large spectre administrés par voie intraveineuse. Une septicémie associée à une fièvre neutropénique se compliquant d'un choc septique d'issue fatale a été observée chez des patients présentant un adénocarcinome pancréatique métastatique traité par ONIVYDE pegylated liposomal.

Pour les patients qui ont présenté des événements hématologiques sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une insuffisance médullaire sévère ne doivent pas être traités par ONIVYDE pegylated liposomal.

Des antécédents de radiothérapie abdominale augmentent le risque de neutropénie sévère et de neutropénie fébrile lors d'un traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Une surveillance rapprochée de l'hémogramme est recommandée et l'utilisation de facteurs de croissance de la lignée myéloïde peut être envisagée chez les patients ayant des antécédents de radiothérapie abdominale. Il convient de rester prudent chez les patients recevant ONIVYDE pegylated liposomal en association avec une radiothérapie.

Les patients souffrant d'un défaut de la glucuronidation de la bilirubine, comme ceux présentant un syndrome de Gilbert, peuvent présenter un risque plus élevé de myélosuppression lorsqu'ils reçoivent un traitement par ONIVYDE pegylated liposomal.

Effets immunosuppresseurs et vaccins

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés après la prise de chimiothérapies cytotoxiques, dont ONIVYDE pegylated liposomal, peut entraîner des infections graves ou fatales. Il faut donc éviter la vaccination par des vaccins vivants. Des vaccins inactivés ou tués peuvent être administrés. La réponse à de tels vaccins peut toutefois être diminuée.

Interactions avec des inducteurs puissants du CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré avec des inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 tels que des anticonvulsifs (phénytoïne, phénobarbital ou carbamazépine), rifampicine, rifabutine ou le millepertuis sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. La dose initiale appropriée pour les patients traités par ces anticonvulsifs ou par d'autres inducteurs puissants n'a pas été définie. Il convient d'envisager des traitements substitutifs non inducteurs enzymatiques au moins deux semaines avant le début du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal (voir

rubrique 4.5).

Interactions avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de l'UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré avec des inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 (comme le jus de pamplemousse, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le lopinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir ou le voriconazole). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être arrêtés au moins une semaine avant le début du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré avec des inhibiteurs puissants de l'UGT1A (comme l'atazanavir, le gemfibrozil ou l'indinavir) à moins qu'il n'existe pas de traitement alternatif.

Diarrhée

ONIVYDE pegylated liposomal peut causer des diarrhées sévères et mettant en jeu le pronostic vital. ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré aux patients présentant une occlusion intestinale ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Une diarrhée peut survenir précocement (apparition \leq 24 heures après le début d'ONIVYDE pegylated liposomal) ou tardivement ($>$ 24 heures) (voir rubrique 4.8).

Chez les patients présentant une diarrhée précoce ou des symptômes cholinergiques, il convient d'envisager un traitement prophylactique ou curatif par l'atropine, sauf contre-indication. Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée tardive pouvant être invalidante et, dans de rares cas, engager le pronostic vital, car des selles liquides persistantes peuvent entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique, une colite, une ulcération gastro-intestinale, une infection ou une septicémie.

Dès la première selle liquide, le patient doit boire abondamment des boissons contenant des électrolytes. Les patients doivent pouvoir disposer facilement de l'opéramide (ou équivalent) pour commencer un traitement contre les diarrhées tardives. Le lopéramide doit être débuté dès la première selle trop liquide ou mal formée ou dès que la fréquence des selles augmente (16 mg/jour au maximum). Le lopéramide doit être poursuivi pendant au moins 12 heures après la dernière diarrhée. Pour éviter une diarrhée sévère, il convient d'arrêter de consommer tout produit contenant du lactose, de maintenir une bonne hydratation et de suivre un régime pauvre en graisses.

Si la diarrhée persiste alors que le patient est sous lopéramide depuis plus de 24 heures, il convient d'envisager l'ajout d'un traitement antibiotique par voie orale (comme des fluoroquinolones pendant 7 jours). Le lopéramide ne doit pas être administré pendant plus de 48 heures consécutives en raison du risque d'iléus paralytique. Si la diarrhée persiste plus de 48 heures, arrêter le lopéramide, surveiller le patient, compenser les pertes hydro-électrolytiques et maintenir le traitement antibiotique jusqu'à la résolution de ces symptômes.

Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade \leq 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement).

Suite à la survenue d'une diarrhée de grade 3 ou 4, la dose suivante d'ONIVYDE pegylated liposomal doit être diminuée (voir rubrique 4.2).

Syndrome cholinergique

L'apparition précoce de diarrhée peut s'accompagner de symptômes cholinergiques tels qu'une rhinite, une hypersialorrhée, des bouffées congestives, une hypersudation, une bradycardie, un myosis et un hyperpéristaltisme. En cas de symptômes cholinergiques, de l'atropine doit être administrée.

Réaction d'hypersensibilité, y compris réactions aiguës liées à la perfusion

Des réactions pendant la perfusion, se caractérisant principalement par un rash, une urticaire, un œdème périorbitaire ou un prurit, ont été signalées chez des patients recevant un traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Ces réactions (toutes de grade 1 ou 2) se sont produites en général précocement pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Ces réactions sont survenues après la cinquième dose d'ONIVYDE pegylated liposomal pour seulement 2 des 10 patients qui ont présenté cet effet indésirable. Des réactions d'hypersensibilité, dont une réaction aiguë pendant la perfusion, une réaction anaphylactique/anaphylactoïde et un angioœdème peuvent survenir. ONIVYDE pegylated liposomal doit être interrompu en cas de réactions d'hypersensibilité sévères (voir rubrique 4.2).

Antécédent d'opération de Whipple

Les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple ont un risque accru d'infections graves lors d'un traitement par ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-FU et la leucovorine. Il faut surveiller les signes d'infections chez ces patients.

Affections vasculaires

ONIVYDE pegylated liposomal a été associé à la survenue d'événements thromboemboliques tels que des embolies pulmonaires, des thromboses veineuses et des thromboembolies artérielles. Les antécédents médicaux détaillés doivent être recueillis afin d'identifier les patients présentant des facteurs de risque en plus de la pathologie néoplasique sous-jacente. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de thromboembolie et de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin ou infirmière si un de ces signes ou symptômes devait survenir.

Toxicité pulmonaire

Des cas à type de pneumopathie interstitielle diffuse d'issue fatale sont survenus chez des patients recevant de l'irinotécan non liposomal. Dans l'étude NAPOLI-3, une pneumopathie inflammatoire a été signalée chez 0,3 % des patients recevant ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine et le 5-FU/LV. Les facteurs de risque incluent une pathologie pulmonaire préexistante, l'utilisation de médicaments pneumotoxiques, de facteurs de croissance hématopoïétiques ou un antécédent de radiothérapie. Chez les patients présentant des facteurs de risques, la survenue de symptômes respiratoires devra être étroitement surveillée avant et pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Une image réticulo-nodulaire à la radiographie thoracique a été observée chez un faible pourcentage de patients participant à une étude clinique sur l'irinotécan. L'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée, d'une toux et d'une fièvre doivent entraîner l'interruption rapide du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal, pendant la phase diagnostique. ONIVYDE pegylated liposomal doit être arrêté chez les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse est confirmé (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Des patients avec une hyperbilirubinémie avaient des concentrations de SN-38 total plus élevées (voir rubrique 5.2) et présentaient donc un risque accru de neutropénie. Une surveillance régulière de l'hémogramme doit être effectuée chez les patients ayant une bilirubine totale entre 1,0 et 2,0 mg/dl. Il convient de rester prudent chez les patients présentant une insuffisance hépatique (bilirubine $>$ 2 fois supérieure à la limite supérieure normale (LSN) ; transaminases $>$ 5 fois LSN). Il faut être vigilant lorsqu'ONIVYDE pegylated liposomal est administré en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, surtout en cas d'insuffisance hépatique préexistante.

Patients en insuffisance pondérale (indice de masse corporelle $<$ 18,5 kg/m²)

Dans l'étude NAPOLI-1, 5 des 8 patients en insuffisance pondérale ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4, principalement une

myélosuppression, et pour 7 d'entre eux il a été nécessaire de modifier l'administration, comme retarder l'administration, diminuer la dose ou arrêter le traitement. Il convient d'être prudent lorsqu'ONIVYDE pegylated liposomal est utilisé chez des patients ayant un indice de masse corporelle < 18,5 kg/m².

Excipients

Ce médicament contient 33,1 mg de sodium par flacon, ce qui est équivalent à 1,65% de la dose journalière maximale de sodium recommandée par l'OMS qui est de 2g pour un adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les informations sur les interactions médicamenteuses avec ONIVYDE pegylated liposomal sont référencées d'après les publications scientifiques sur l'irinotécan non liposomal.

Interactions affectant l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal

Inducteurs puissants du CYP3A4

L'administration concomitante d'irinotécan non liposomal chez des patients recevant de la phénytoïne, du phénobarbital ou de la carbamazépine comme anticonvulsivant inducteur de l'enzyme CYP3A4 a considérablement diminué leur exposition à l'irinotécan (diminution de l'ASC de 12 % avec le millepertuis, de 57 % à 79 % avec la phénytoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine) et au SN-38 (diminution de l'ASC de 42 % avec le millepertuis, de 36 % à 92 % avec la phénytoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine). Ainsi, l'association d'ONIVYDE pegylated liposomal avec des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer l'exposition systémique à ONIVYDE pegylated liposomal.

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et inhibiteurs de l'UGT1A1

Les patients recevant un traitement concomitant d'irinotécan non liposomal et de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4 et de l'UGT1A1, ont augmenté leur exposition au SN-38 de 109 %. Ainsi, l'association d'ONIVYDE pegylated liposomal avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4 (comme le jus de pamplemousse, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le lopinavir, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir ou le voriconazole) peut augmenter l'exposition systémique à ONIVYDE pegylated liposomal. D'après l'interaction médicamenteuse entre l'irinotécan non liposomal et le kétoconazole, l'association d'ONIVYDE pegylated liposomal avec d'autres inhibiteurs de l'UGT1A1 (comme l'atazanavir, le gemfibrozil, l'indinavir, le régorafénib) peut également augmenter l'exposition systémique à ONIVYDE pegylated liposomal.

D'après l'analyse pharmacocinétique réalisée sur cette population, l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV n'altère pas les propriétés pharmacocinétiques d'ONIVYDE pegylated liposomal.

Agents antinéoplasiques (notamment la flucytosine comme prodrogue du 5-fluorouracile)

Les effets indésirables de l'irinotécan, tels que la myélosuppression, peuvent être exacerbés par d'autres agents antinéoplasiques ayant un profil d'effets indésirables similaire.

Il n'existe aucune interaction connue d'ONIVYDE pegylated liposomal avec d'autres médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception masculine et féminine

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal et jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Aucune donnée pertinente n'est disponible concernant l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal chez la femme enceinte. ONIVYDE pegylated liposomal peut nuire au fœtus si il est administré à une femme enceinte, car l'irinotécan, le principal composant, a montré des effets embryotoxiques et tératogènes chez l'animal (voir rubrique 5.3). Ainsi, au vu des résultats obtenus lors des études sur les animaux et du mécanisme d'action de l'irinotécan, ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que son administration soit clairement nécessaire. En cas d'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal pendant la grossesse, ou si la patiente venait à être enceinte pendant le traitement, elle doit être informée des dangers éventuels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si ONIVYDE pegylated liposomal ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez le nourrisson, ONIVYDE pegylated liposomal est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Les patientes ne doivent pas allaiter dans le mois suivant la dernière administration.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'impact d'ONIVYDE pegylated liposomal sur la fertilité chez l'homme. Il a été montré que l'irinotécan non liposomal peut entraîner une atrophie des organes de reproduction mâles et femelles après plusieurs doses quotidiennes d'irinotécan chez l'animal (voir rubrique 5.3). Avant l'initiation du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal, prévoir de conseiller les patients sur la préservation des gamètes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ONIVYDE pegylated liposomal a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Au cours du traitement, les patients doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine (NALIRIFOX) :

Les effets indésirables suivants, liés à l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal, ont été signalés chez 370 patients traités en association avec l'oxaliplatine/5-FU/LV, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie pour un adénocarcinome du pancréas métastatique.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) sont : diarrhée, nausées, vomissements, appétit diminué, fatigue, asthénie, neutropénie, neutrophiles diminués et anémie. Les effets indésirables sévères les plus fréquents (≥ 5 % de grade 3 ou 4) sont : diarrhée, nausées, vomissements, appétit diminué, fatigue, asthénie, neutropénie, neutrophiles diminués, anémie et hypokaliémie. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) sont : diarrhée, nausées, vomissements et déshydratation.

Les effets indésirables observés avec ONIVYDE pegylated liposomal ont entraîné son arrêt définitif chez 9,5 % des patients ; l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt du traitement est la neutropénie.

Des réductions de la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal en raison d'événements indésirables (indépendamment de l'évaluation de la relation de causalité) ont été nécessaires chez 52,4 % des patients ; les événements indésirables les plus fréquents ayant nécessité une réduction de la dose (≥ 5 %) sont : diarrhée, nausées, neutropénie et neutrophiles diminués.

ONIVYDE pegylated liposomal a été interrompu en raison d'événements indésirables (indépendamment de l'évaluation de la relation de causalité) chez 1,9 % des patients ; les événements indésirables les plus fréquents ayant nécessité une interruption du traitement sont les réactions d'hypersensibilité et les réactions liées à la perfusion, qui sont survenues chez 0,5 % des patients.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Les effets indésirables suivants, liés à l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal, ont été rapportés chez 264 patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique traités après une progression de la maladie faisant suite à un traitement à base de gemcitabine.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) de l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV sont : diarrhée, nausées, vomissements, appétit diminué, neutropénie, fatigue, asthénie, anémie, stomatite et fièvre. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal sont : diarrhée, vomissements, neutropénie fébrile, nausées, fièvre, septicémie, déshydratation, choc septique, pneumonie, insuffisance rénale aiguë et thrombopénie.

Les taux d'effets indésirables conduisant à l'arrêt définitif du traitement étaient de 11 % pour le groupe ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à une interruption du traitement étaient l'infection et la diarrhée pour le groupe ONIVYDE

pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique sont issus des données des études et de l'expérience acquise après la commercialisation d'ONIVYDE pegylated liposomal.

Les effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal sont résumés ci-dessous et classés par classe de système d'organes et fréquence (Tableau 4). Pour chaque classe de système d'organes et fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les classes de fréquence utilisées pour les effets indésirables sont : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)* et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal

Fréquence en fonction de la classe de systèmes d'organes*	En association avec l'oxaliplatine/5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-3)	En association avec le 5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-1 et de l'expérience post-commercialisation)
Infections et infestations		
Fréquent	Septicémie, infection des voies urinaires, infection à Candida, rhinopharyngite	Choc septique, septicémie, pneumonie, neutropénie fébrile, gastroentérite, candidose orale
Peu fréquent	Diverticulite, pneumonie, abcès anal, infection fébrile, gastroentérite, infection des muqueuses, mycose orale, infection à Clostridium difficile, conjonctivite, furoncle, herpès, laryngite, parodontite, rash pustuleux, sinusite, infection dentaire, infection mycotique vulvovaginale	Sepsis biliaire
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		
Peu fréquent	Cedème péri tumoral	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie, neutropénie, thrombopénie	Neutropénie, leucopénie, anémie, thrombopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile, leucopénie, lymphopénie	Lymphopénie
Peu fréquent	Pancytopenie, anémie hémolytique	
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent	Hypersensibilité	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée		Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, angioedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	Hypokaliémie, appétit diminué	Hypokaliémie, hypomagnésémie, déshydratation, appétit diminué
Fréquent	Déshydratation, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie	Hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie
Peu fréquent	Déséquilibre électrolytique, hypercalcémie, mort cellulaire, hypochlorémie, goutte, hyperglycémie, hyperkaliémie, déficience en fer, malnutrition	
Affections psychiatriques		
Fréquent		Insomnie
Peu fréquent	Insomnie, état confusionnel, dépression, névrose	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, paresthésie	Sensation vertigineuse

Fréquent	Tremblements, neurotoxicité, dysesthésie, syndrome cholinergique, céphalée, Sensation vertigineuse	Syndrome cholinergique, dysgueusie
Peu fréquent	Convulsion, hémorragie cérébrale, ischémie cérébrale, accident ischémique cérébral, anosmie, agueusie, trouble de l'équilibre, hypersomnie, hypoesthésie, handicap intellectuel, léthargie, atteinte de la mémoire, prodromes de syncope, syncope, accident ischémique transitoire	
Affections oculaires		
Fréquent	Vision trouble	
Peu fréquent	Irritation oculaire, baisse de l'acuité visuelle	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Peu fréquent	Vertiges	
Affections cardiaques		
Fréquent	Tachycardie	Hypotension
Peu fréquent	Angine de poitrine, infarctus du myocarde aigu, palpitations	
Affections vasculaires		
Fréquent	Hypotension, événements thromboemboliques	Embolie pulmonaire, événements thromboemboliques
Peu fréquent	Hypertension, froideur des extrémités, hématome, phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Embolie pulmonaire, hoquet, dyspnée, épistaxis	Dyspnée, dysphonie
Peu fréquent	Douleur oropharyngée, toux, hyperoxie, inflammation nasale, atélectasie, dysphonie, pneumopathie inflammatoire	Hypoxie, Pneumopathie interstitielle diffuse (y compris pneumopathie inflammatoire)
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur/gêne abdominale, stomatite	Diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale, stomatite
Fréquent	Colite, entérocolite, constipation, bouche sèche, flatulence, distension abdominale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, dysphagie	Colite, hémorroïdes
Peu fréquent	Toxicité gastro-intestinale, occlusion duodénale, incontinence anale, ulcère aphteux, dysesthésie orale, douleur buccale, trouble de la langue, fissure anale, chéilite angulaire, dyschésie, paresthésie orale, caries dentaires, éructation, trouble gastrique, gastrite, trouble gingival, douleur gingivale, émission de selles sanglantes, hyperesthésie des dents, iléus paralytique, gonflement des lèvres, ulcération buccale, spasme œsophagien, parodontopathie, hémorragie rectale	Œsophagite, proctite
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hyperbilirubinémie	Hypoalbuminémie
Peu fréquent	Cholangite, hépatite toxique, cholestase, cytolysé hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie

Fréquent	Sécheresse cutanée, érythrodysesthésie palmo-plantaire ^a , éruption cutanée, hyperpigmentation cutanée	Prurit
Peu fréquent	Prurit, hyperhidrose, dermite bulleuse, dermite exfoliative généralisée, érythème, toxicité pour les ongles, papule, pétéchies, psoriasis, peau sensible, exfoliation cutanée, lésion de la peau, télangiectasies, urticaire	Urticaire, rash, décoloration des ongles
Fréquence indéterminée		Érythème
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie, contractures musculaires	
Peu fréquent	Arthralgie, dorsalgie, douleur osseuse, extrémités douloureuses, polyarthrite	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë	Insuffisance rénale aiguë
Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale, dysurie, protéinurie	
Affections des organes de reproduction et du sein		
Peu fréquent	Sécheresse vulvovaginale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Asthénie, inflammation muqueuse	Fièvre, œdème périphérique, inflammation muqueuse, asthénie
Fréquent	Fièvre, œdème, frissons	Réaction liée à la perfusion, œdème
Peu fréquent	Malaise, détérioration générale de l'état de santé, inflammation, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome grippal, douleur thoracique non cardiaque, douleur axillaire, douleur thoracique, hypothermie, douleur, gonflement du visage, intolérance à la température, xérose	
Investigations		
Très fréquent	Poids diminué	Poids diminué
Fréquent	Transaminases (ALT et AST) augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, créatinine sanguine augmentée	Bilirubine augmentée, transaminases (ALT et AST) augmentées, INR augmenté
Peu fréquent	INR augmenté, protéides totaux diminués, clairance de la créatinine diminuée, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, monocytes augmentés, troponine I augmentée	
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Fréquent	Réaction liée à la perfusion.	

^a Syndrome mains-pieds

* L'étude NAPOLI-1 ne permet pas d'estimer la fréquence des cas rares en raison de la petite taille de l'échantillon.

Description de certains effets indésirables

Myélosuppression

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Une neutropénie fébrile d'issue fatale et une pancytopénie d'issue fatale sont survenues, chacune chez 0,3 % des patients du groupe recevant

NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

La myélosuppression (neutropénie/leucopénie, thrombopénie et anémie) était plus fréquente dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV que dans le groupe contrôle traité par 5-FU/LV.

Neutropénie/leucopénie

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Une leucopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 0,8 % des patients recevant NALIRIFOX.

Dans l'étude NAPOLI-3, où le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal plus oxaliplatine/5-FU/LV (NALIRIFOX) a été comparé au traitement par gemcitabine plus nab-paclitaxel (Gem+NabP), les données sur la sécurité ont montré une incidence plus élevée de neutropénies dans le groupe recevant Gem+NabP. Une neutropénie de grade 3 ou 4, des neutrophiles diminués et une neutropénie fébrile sont survenues chez respectivement 14,1 %, 9,7 % et 1,9 % des patients recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

La neutropénie/leucopénie constituait la toxicité hématologique la plus importante. Une neutropénie de grade 3 ou plus est survenue plus

fréquemment chez les patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (27,4 %) que chez les patients traités par 5-FU/LV (1,5 %). Une fièvre neutropénique/septicémie est apparue plus fréquemment dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (chez 4 patients [3,4 %]) que dans le groupe contrôle traité par 5-FU/LV (chez 1 patient [0,7 %]).

Le temps médian pour atteindre le nadir d'une neutropénie de grade ≥ 3 est de 23 jours (intervalle : 8-104) après la première administration du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal.

Thrombopénie

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Une thrombopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 0,5 % des patients recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Une thrombopénie de grade 3 ou plus est survenue chez 2,6 % des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV et chez 0 % des patients traités par 5-FU/LV.

Anémie

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Une anémie de grade 3 ou 4 est survenue chez 7,3 % des patients recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Une anémie de grade 3 ou plus est survenue chez 10,3 % des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV et chez 6,7 % des patients traités par 5-FU/LV.

Insuffisance rénale aiguë

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-3, chez les patients recevant NALIRIFOX, une atteinte de la fonction rénale de grade 3 ou 4 est survenue chez 0,3 % des patients ; une insuffisance rénale de grade 1 à 4 est survenue chez 0,5 % des patients, parmi lesquels 0,3 % ont présenté une insuffisance rénale de grade 3 ou 4 ; une insuffisance rénale aiguë de grade 1 à 4 est survenue chez 1,1 % des patients, parmi lesquels 0,8 % ont présenté une insuffisance rénale aiguë de grade 3 ou 4. Chez les patients recevant NALIRIFOX, une créatinine sanguine augmentée de grade 1 à 4 est survenue chez 1,4 % des patients, parmi lesquels 0,3 % ont présenté une créatinine sanguine augmentée de grade 3 ou 4, et une clairance de la créatinine diminuée de grade 1 ou 2 est survenue chez 0,3 % des patients. Un cas (0,3 %) d'insuffisance rénale d'issue fatale a été observé dans le groupe recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-1, des atteintes de la fonction rénale et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées, généralement chez des patients ayant développé une hypovolémie du fait de nausées/vomissements et/ou de diarrhées. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée chez 6 patients sur 117 (5,1 %) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5 FU/LV.

Diarrhée et effets indésirables associés

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-3, les données sur la sécurité ont montré une incidence plus élevée de diarrhées dans le groupe recevant NALIRIFOX pour tous les grades et pour les grades 3 ou 4. Une diarrhée de grade 1 à 4 a été observée chez 64,3 % des patients et une diarrhée de grade 3 ou 4 a été observée chez 19,5 % des patients du groupe recevant NALIRIFOX. Des manifestations de type réaction cholinergique, telles que rhinite, rhinorrhée, hypersécrétion salivaire, bouffées congestives, bouffées de chaleur et une augmentation de la sécrétion lacrymale, ont été signalées chez des patients recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-1, des diarrhées de grade 3 ou 4 sont survenues chez 12,8 % des patients recevant ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV. Pour les patients qui ont présenté des diarrhées tardives, le délai médian d'apparition de ces diarrhées était de 8 jours à compter de la dernière administration d'ONIVYDE pegylated liposomal. Une diarrhée précoce peut survenir dans les premières 24 heures après l'administration de la dose, mais l'épisode est généralement transitoire. Une diarrhée précoce peut également s'accompagner de symptômes cholinergiques tels que rhinite, hypersialorrhée, bouffées congestives, hypersudation, bradycardie, myosis et hyperpéristaltisme qui peut provoquer des crampes abdominales. Une diarrhée précoce est survenue chez 29,9 % des patients et des signes cholinergiques sont apparus chez 3,4 % des patients recevant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Réaction à la perfusion

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-3, une réaction liée à la perfusion est survenue chez 1,4 % des patients recevant NALIRIFOX. Toutes étaient d'intensité légère ou modérée (grade 1 ou 2).

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-1, une réaction aiguë à la perfusion a été signalée chez 6,8 % des patients dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated

liposomal + 5-FU/LV.

Autres populations particulières

Patients âgés

Dans l'ensemble, aucune différence clinique majeure en termes de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients âgés de moins de 65 ans.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-3, l'âge médian était de 65 ans (intervalle : 20 à 85 ans), 50,1 % des patients avaient au moins 65 ans et 6,9 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Les données sur la sécurité par tranche d'âge étaient conformes aux données de l'ensemble de la population du bras NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :

Dans l'étude NAPOLI-1, un taux plus important d'interruption a été observé chez les patients âgés de ≥ 65 ans par rapport à ceux âgés de < 65 ans traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (respectivement 14,8 % vs. 7,9 %) et dans certains cas, les effets indésirables n'ont pu être résolus. Les effets indésirables graves et de grade 3 ou plus dus au traitement étaient plus fréquents chez les patients de moins de 65 ans (84,1 % et 50,8 %) que chez les patients de 65 ans ou plus (68,5 % et 44,4 %). Inversement, les patients de plus de 75 ans (n = 12) ont plus fréquemment présenté des effets indésirables graves, des retards de dose, des diminutions de doses et des interruptions de traitement que les patients de 75 ans ou moins (n = 105) lorsqu'ils étaient traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV lors de l'étude sur les adénocarcinomes pancréatiques.

Population asiatique

Dans l'étude NAPOLI-1, par comparaison à la population caucasienne, il a été observé chez les patients asiatiques une incidence plus faible de la diarrhée (14 patients caucasiens [19,2 %] sur 73 présentaient une diarrhée \geq grade 3, et 1 patient asiatique [3,3 %] sur 33 présentait une diarrhée \geq grade 3), mais l'incidence et la sévérité de la neutropénie étaient plus élevées. Chez les patients recevant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, l'incidence d'une neutropénie \geq grade 3 était supérieure chez les patients asiatiques (18 sur 33 [55 %]) comparé aux patients caucasiens (13 sur 73 [18 %]). Une fièvre neutropénique/sepsis neutropénique a été signalé(e) chez 6 % des patients asiatiques contre 1 % des patients caucasiens. Cela est cohérent avec l'analyse pharmacocinétique réalisée sur cette population et qui a montré une exposition plus faible à l'irinotécan et une exposition plus élevée à son métabolite actif, le SN-38, chez les patients asiatiques que chez les patients caucasiens.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Dans des études cliniques sur l'irinotécan non liposomal administré selon un schéma hebdomadaire, les patients ayant, préalablement à la mise en œuvre du traitement, des taux de bilirubine totale sérique modestement élevés (1,0 à 2,0 mg/dl) avaient beaucoup plus de risques de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients ayant des taux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg/dl.

Patients avec allèle UGT1A1

Des sujets homozygotes 7/7 pour l'allèle UGT1A1*28 présentent un risque plus élevé de développer une neutropénie lors d'un traitement par l'irinotécan non liposomal. Dans l'étude NAPOLI-1, la fréquence d'une neutropénie \geq grade 3 chez ces patients (2 sur 7 [28,6 %]) était similaire à la fréquence observée chez des patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ayant reçu une dose initiale de 70 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal (30 sur 110 [27,3 %]) (voir rubrique 5.1). Cette observation n'a pas été évaluée dans le cadre de l'étude NAPOLI-3.

Patients en insuffisance pondérale (indice de masse corporelle $\leq 18,5$ kg/m²)

Dans l'étude NAPOLI-1, 5 des 8 patients en insuffisance pondérale ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4, principalement une myélosuppression, et pour 7 d'entre eux, il a été nécessaire de modifier l'administration, comme retarder l'administration, diminuer la dose ou arrêter le traitement (voir rubrique 4.4). Cette observation n'a pas été évaluée dans le cadre de l'étude NAPOLI-3.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments

de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Lors des études cliniques, les doses d'ONIVYDE pegylated liposomal administrées aux patients atteints d'un cancer allaient jusqu'à 210 mg/m². Les effets indésirables chez ces patients étaient similaires à ceux qui ont été déclarés pour la dose et la posologie recommandées.

Des cas de surdosage pouvant être fatals, à des doses supérieures approximativement à deux fois la dose thérapeutique recommandée, ont été rapportés avec l'irinotécan non liposomal. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les neutropénies sévères et les diarrhées sévères.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage d'ONIVYDE pegylated liposomal. Un traitement symptomatique approprié doit être instauré afin de prévenir la déshydratation causée par la diarrhée et de traiter les complications infectieuses.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la topoisomérase 1 (TOP1). Code ATC : L01CE02.

Mécanisme d'action

La substance active d'ONIVYDE pegylated liposomal est l'irinotécan (inhibiteur de la topo-isomérase I) encapsulé dans un liposome (vésicule lipidique bicouche).

L'irinotécan est un dérivé de la camptothécine. La camptothécine agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, se lient de façon réversible au complexe ADN topo-isomérase I et induisent des lésions simple brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. L'irinotécan est métabolisé par la carboxylestérase en SN-38. Ce dernier s'est révélé 1000 fois plus actif que l'irinotécan comme inhibiteur de la topo-isomérase I purifiée sur plusieurs lignées de cellules tumorales murines ou humaines.

Effets pharmacodynamiques

Chez l'animal, il a été démontré qu'ONIVYDE pegylated liposomal augmente les taux d'irinotécan dans le plasma et prolonge l'exposition au métabolite actif SN-38 dans la tumeur.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude NAPOLI-3 :

La sécurité et l'efficacité d'ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine (NALIRIFOX) ont été évaluées dans le cadre de l'étude NAPOLI-3, une étude multicentrique randomisée, en ouvert, contrôlée par un traitement actif ayant inclus 770 patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans le contexte métastatique. La randomisation a été stratifiée en fonction de la région, de la présence de métastases hépatiques et de l'indice de performance de l'ECOG. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir l'un des groupes de traitement suivants :

NALIRIFOX : 50 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivis de 60 mg/m² d'oxaliplatine en perfusion intraveineuse de 120 minutes, suivis de 400 mg/m² de leucovorine en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusion intraveineuse de 46 heures, administrés toutes les 2 semaines.

Gem+NabP : 125 mg/m² de Nab-paclitaxel en perfusion intraveineuse de 35 minutes, suivis de 1000 mg/m² de gemcitabine en perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

Les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ont débuté le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal à la même dose (50 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal) et ont fait l'objet d'une surveillance étroite de la tolérance.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la survenue d'une progression de la maladie définie selon les critères RECIST V1.1 ou d'une toxicité inacceptable. Le statut tumoral a été évalué par l'investigateur initialement et toutes les 8 semaines par la suite selon les critères RECIST v1.1.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (SG), la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse objective (TRO).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales des patients étaient les suivantes : âge médian de 65 ans (intervalle : 20-85) ; 50 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus ; 56 % étaient des hommes ; 83 % étaient blancs, 5 % asiatiques et 3 % noirs ou afro-américains ; l'indice de performance de l'ECOG était de 0 pour 43 % ou de 1 pour 57 % des patients ; 87 % des patients présentaient des métastases hépatiques.

L'étude NAPOLI-3 a démontré une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSP dans le groupe recevant NALIRIFOX par rapport au groupe recevant Gem+NabP, conformément à la définition initiale des strates présentée dans le plan d'analyse statistique. La SG médiane était de 11,1 mois (IC à 95 % : 10,0 ; 12,1 ; hazard ratio 0,84 (IC à 95 % : 0,71 ; 0,99) ; p = 0,04) pour le groupe NALIRIFOX et 9,2 mois (IC à 95 % : 8,3 ; 10,6) pour le groupe Gem+NabP lors de l'analyse finale. L'analyse actualisée de la SG est présentée dans le tableau 5 et la figure 1 (SG).

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'étude clinique NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N = 383)	Gem+NabP (N = 387)
Survie globale actualisée, date de clôture = 3 octobre 2023		
Nombre de décès, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Survie globale médiane (mois)	11,1	9,2
(IC à 95 %)	(10,0 ; 12,1)	(8,3 ; 10,6)
Hazard ratio (IC à 95 %)*	0,85 (0,73, 0,99)	
Survie sans progression, date de clôture = 23 juillet 2022**		
Décès ou progression, n (%)	249 (65)	259 (67)
Survie sans progression médiane(mois)	7,4	5,6
(IC à 95 %)	(6,0 ; 7,7)	(5,3 ; 5,8)
Hazard ratio (IC à 95 %)*	0,70 (0,59 ; 0,84)	
Valeur p †	0,0001	
Taux de réponse objective, date de clôture = 23 juillet 2022		
TRO (IC à 95 %)	41,8 (36,8 ; 46,9)	36,2 (31,4 ; 41,2)
RC, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
RP, n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX = ONIVYDE pegylated liposomal +oxaliplatine/5-fluorouracile/leucovorine ; Gem+NabP = gemcitabine+nab-paclitaxel ;

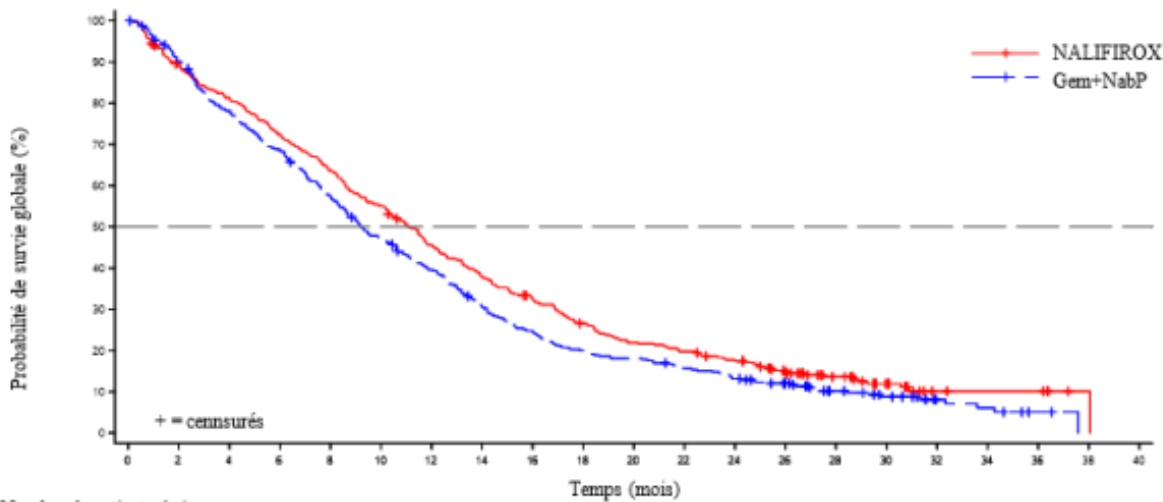
* Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié en fonction de l'indice de performance ECOG initial, de la région (Amérique du Nord, Asie de l'Est et reste du monde) et de la présence de métastases hépatiques

** Les patients ont été censurés lorsqu'ils ont initié un traitement anticancéreux ultérieur, retiré leur consentement à l'étude ou été perdus de vue, ou si deux évaluations consécutives de la tumeur ont été manquées et suivies d'une progression ou du décès

† Basé sur un test du log-rank stratifié.

Abréviations : RC = réponse complète, RP = réponse partielle, IC = intervalle de confiance

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale actualisée, date de clôture = 3 octobre 2023 dans le cadre de l'étude NAPOLI-3



Nombre de patients à risque :

NALIFIROX	302	297	288	274	241	209	171	142	119	97	80	72	62	45	29	17	6	5	5	1	0
Gem+NabP	297	245	200	161	119	179	148	113	91	74	67	57	49	38	24	17	8	6	2	0	0

Étude NAPOLI-1 :

La sécurité et l'efficacité d'ONIVYDE pegylated liposomal ont été étudiées dans le cadre d'une étude clinique contrôlée, multinationale, randomisée, en ouvert (NAPOLI-1) qui testait deux schémas thérapeutiques chez des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique dont la progression de la maladie suite au traitement par gemcitabine ou comportant de la gemcitabine avait été documentée. L'étude était conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité cliniques d'ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie ou en association avec du 5-FU/LV, en les comparant à un groupe témoin actif recevant le 5-FU/LV.

Les patients randomisés dans le groupe traité par l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV ont reçu 70 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal en intraveineuse pendant 90 minutes, suivis de 400 mg/m² de leucovorine (LV) en intraveineuse pendant 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en intraveineuse pendant 46 heures, administrés toutes les 2 semaines. Les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ont reçu une dose initiale d'ONIVYDE pegylated liposomal plus faible (voir rubrique 4.2). Les patients randomisés dans le groupe traité par l'association 5-FU/LV ont reçu 200 mg/m² de leucovorine (LV) en intraveineuse pendant 30 minutes, suivis de 2000 mg/m² de 5-FU en intraveineuse pendant 24 heures, administrés les 1er, 8e, 15e et 22e jours d'un cycle de 6 semaines. Les patients randomisés dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie ont reçu 100 mg/m² en intraveineuse pendant 90 minutes toutes les 3 semaines.

Les principaux critères d'éligibilité des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique à l'étude clinique NAPOLI-1 étaient un indice de performance de Karnofsky ≥ 70 , un taux de bilirubine normal, un taux de transaminases $\leq 2,5$ fois la LSN ou ≤ 5 fois la LSN pour les patients présentant des métastases hépatiques et une albumine $\geq 3,0$ g/dl.

Au total, 417 patients ont été randomisés dans les groupes ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117), ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie (N = 151) et 5-FU/LV (N = 149). Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement.

Dans la population en intention de traiter (toute la population randomisée), l'âge médian était de 63 ans (entre 31 et 87 ans), 57 % étaient des hommes, 61 % étaient des patients de type caucasien et 33 % de type asiatique. Le taux moyen de référence de l'albumine était de 3,6 g/dl, et l'indice de performance de Karnofsky était de 90 à 100 chez 55 % des patients. Parmi les caractéristiques de la maladie, 68 % des patients présentaient des métastases hépatiques et 31 % des métastases pulmonaires. 12 % des patients n'avaient reçu aucun traitement antérieur pour la maladie métastatique, 56 % des patients avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur pour la maladie métastatique et 32 % des patients avaient reçu deux traitements antérieurs ou plus.

Les patients ont reçu le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la durée de survie globale (OS, Overall survival). D'autres critères d'évaluation portaient sur la survie sans progression (PFS, Progression Free Survival) et le taux de réponses objectives (ORR, Objective response rate). Les résultats sont présentés dans le Tableau 6. La durée de survie globale est illustrée sur la Figure 2.

Tableau 6 : Données d'efficacité de l'étude clinique NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (N = 117)	5-FU/LV (N = 119)
Durée de survie globale (OS)¹		
Nombre de décès, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS médiane (mois)	6,1	4,2
(IC à 95 %)	(4,8 ; 8,9)	(3,3 ; 5,3)
Risque relatif (IC à 95 %) ³	0,67 (0,49-0,92)	
Valeur p ⁴	0,0122	
Survie sans progression (PFS)^{1,2}		
Décès ou progression, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS médiane (mois)	3,1	1,5
(IC à 95 %)	(2,7 ; 4,2)	(1,4 ; 1,8)
Risque relatif (IC à 95 %) ³	0,56 (0,41-0,75)	
Valeur p ⁴	0,0001	
Taux de réponses objectives (ORR)²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
IC à 95 % du taux ⁵	9,6 ; 22,9	0,0 ; 2,5
Différence de taux (IC à 95 %) ⁵	15,4 (8,5 ; 22,3)	
Valeur p ⁶	< 0,0001	

1 La médiane est l'estimation de Kaplan Meier de la survie médiane.

2 D'après les critères RECIST, v 1.1.

3 Analyse du modèle de Cox

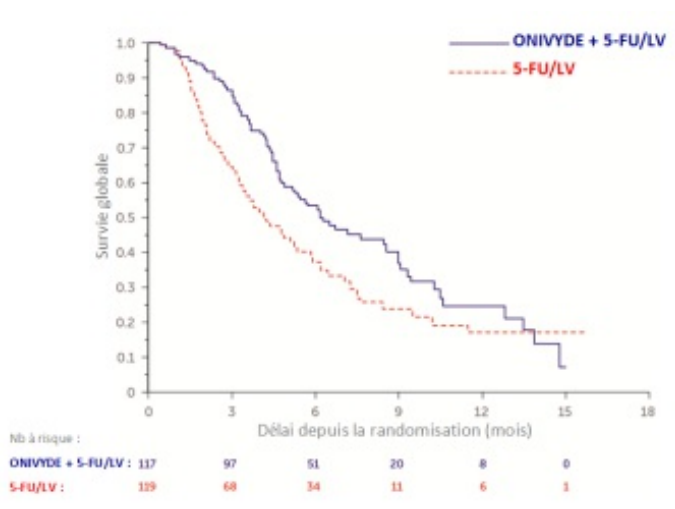
4 Test logarithmique par rang non stratifié

5 D'après une approximation normale

6 Test exact de Fisher

Abréviations : 5-FU/LV = 5-fluorouracile/leucovorine ; IC = intervalle de confiance

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale dans le cadre de l'étude NAPOLI-1



Il n'a pas été démontré de bénéfice en terme de survie à l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal dans la population limitée de patients prétraités par irinotécan non liposomal.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ONIVYDE pegylated liposomal dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du cancer du pancréas (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par rapport à l'irinotécan non liposomal, l'encapsulation de l'irinotécan dans un liposome améliore sa circulation et limite sa distribution.

La pharmacocinétique plasmatique de l'irinotécan total et du SN-38 total a été évaluée chez 1058 patients atteints d'un cancer ayant reçu ONIVYDE pegylated liposomal, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, à des doses comprises entre 35 et 155 mg/m² à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population. Les paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan total et du SN-38, suite à l'administration de 70 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie ou dans le cadre d'une chimiothérapie combinée et de 50 mg/m² dans le schéma NALIRIFOX (ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU/LV) sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Résumé de la moyenne géométrique (CV géométrique) pour l'irinotécan total et le SN-38 total

Dose initiale (mg/m ²)	Statistiques descriptives	Irinotécan total			SN-38 total	
		C _{max} [µg/ml]	ASC _{SS} [jour·µg/ml]	t _{1/2} [jour]	C _{max} [ng/ml]	ASC _{SS} [jour·ng/ml]
50*	N	360	360	360	360	360
	Moyenne géométrique	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	CV géométrique (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Moyenne géométrique	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	CV géométrique (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

ASC_{SS} : Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après deux semaines

$t_{1/2}$: Demi-vie d'élimination terminale
C_{max} = concentration plasmatique maximale
CV = coefficient de variation
* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU/leucovorine (étude NAPOLI-3)
** ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU/leucovorine (étude NAPOLI-1)

Distribution

La mesure directe de l'irinotécan liposomal montre que 95 % de l'irinotécan reste encapsulé dans le liposome pendant la circulation. L'irinotécan non liposomal affiche un volume de distribution important (138 l/m²). Le volume de distribution d'ONIVYDE pegylated liposomal est de 4 l (obtenu à partir de l'analyse pharmacocinétique de population), ce qui suggère qu'ONIVYDE pegylated liposomal reste confiné dans le milieu sanguin. Le taux de fixation d'ONIVYDE pegylated liposomal aux protéines plasmatiques est négligeable (< 0,44 % de l'irinotécan total dans ONIVYDE pegylated liposomal). Le taux de fixation de l'irinotécan non liposomal aux protéines plasmatiques est modéré (30 % à 68 %) et le taux de fixation du SN-38 aux protéines plasmatiques humaines est très élevé (environ 95 %).

Biotransformation

L'irinotécan libéré du liposome suit une voie métabolique similaire à celle qui a été rapportée avec l'irinotécan non liposomal. La conversion métabolique de l'irinotécan en métabolite actif, le SN-38, est effectuée par une enzyme appelée carboxylestérase. Les études *in vitro* indiquent que l'irinotécan, le SN-38 et un autre métabolite APC (acide carboxylique aminopentane) n'inhibent pas les isoenzymes du cytochrome P-450. Le SN-38 est ensuite conjugué essentiellement par l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) pour former un métabolite glucuronide. L'activité de l'UGT1A1 est réduite chez les sujets présentant des polymorphismes génétiques qui entraînent une diminution de l'activité enzymatique tels que le polymorphisme de l'UGT1A1*28. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune association significative n'a été observée entre la présence d'un polymorphisme de l'allèle UGT1A1*28 (homozygote 7/7 (8 %) vs. non homozygote 7/7) et la clairance du SN-38.

Élimination

L'élimination d'ONIVYDE pegylated liposomal et de l'irinotécan non liposomal n'a pas été entièrement élucidée chez l'homme. Le taux d'excrétion dans les urines de l'irinotécan non liposomal est compris entre 11 % et 20 %, il est inférieur à 1 % pour le SN-38 et de 3 % pour le SN-38 glucuronide. Les excrétions biliaire et urinaire cumulées de l'irinotécan et de ses métabolites (SN-38 et SN-38 glucuronide) pendant 48 heures suite à l'administration de l'irinotécan non liposomal chez deux patients allaient d'environ 25 % (100 mg/m²) à 50 % (300 mg/m²).

Atteinte de la fonction rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale. La clairance de la créatinine n'a pas été considérée comme une covariable significative de la clairance du SN-38. Les données chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (CLCr < 30 ml/min) étaient insuffisantes pour évaluer ses effets sur la pharmacocinétique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Déficience hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une déficience hépatique. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, l'augmentation du taux de bilirubine a été associée à une diminution de la clairance du SN-38. Un taux de bilirubine de 1,14 mg/dl (95e percentile de la population globale) entraîne une augmentation de 32 % de l'ASC du SN-38 par rapport au taux de bilirubine médian de 0,44 mg/dl (sur les 1055 patients évalués dans le modèle, 54 présentaient des taux de bilirubine ≥ 1,14 mg/dl). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant un taux de bilirubine > 2,8 mg/dl). Les concentrations d'ALT/AST augmentées n'ont eu aucun effet sur les concentrations du SN-38 total. Aucune donnée n'est disponible au sujet des patients présentant une concentration de bilirubine totale deux fois supérieure à la LSN.

Autres populations particulières

Âge et sexe

L'analyse pharmacocinétique suggère que l'âge (20 à 87 ans) n'a aucun effet significatif sur l'exposition à l'irinotécan et au SN-38 ; 11 % des patients dans les études antérieures et 6,9 % des patients dans l'étude NAPOLI-3 étaient âgés de 75 ans ou plus.

Il a été montré que le sexe est une covariable significative dans l'analyse PK de la population, avec une augmentation de l'ASC de l'irinotécan de 28 % et une augmentation cliniquement importante de l'ASC du SN-38 de 32 % chez les femmes, en l'absence d'ajustement pour toute autre covariable.

Origine ethnique

L'analyse pharmacocinétique de population montre que l'ASC de l'irinotécan est 32 % plus faible chez les patients d'origine asiatique que chez les patients d'autres origines ethniques, ce qui est cliniquement important.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Étude NAPOLI-3

Dans l'analyse de la sécurité en fonction de l'exposition portant sur les données de 360 patients inclus dans l'étude NAPOLI-3 et traités par 50 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-FU, la LV et l'oxaliplatine, le risque de diarrhée de grade ≥ 3 ou de neutropénie de grade ≥ 3 a semblé augmenter en fonction de l'exposition à l'irinotécan et au SN-38. La relation entre l'exposition et l'efficacité n'est pas statistiquement significative.

Étude NAPOLI-1

Dans l'analyse des données regroupées de 353 patients, une C_{max} plus élevée de SN-38 dans le plasma a été associée à un risque plus important de neutropénie, et une C_{max} plus élevée d'irinotécan total dans le plasma a été associée à un risque plus élevé de diarrhée.

Dans l'étude NAPOLI-1, des expositions plasmatiques plus importantes à l'irinotécan total et au SN-38 chez des patients du groupe de traitement ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV étaient associées à une survie globale (OS) et une survie sans progression (PFS) plus longues ainsi qu'à un taux de réponses objectives (ORR) plus élevé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études de toxicité en administration unique et répétée chez la souris, le rat et le chien, les organes ciblés étaient le tractus digestif et le système hématologique. La sévérité des effets dépendait de la dose- et les effets étaient réversibles. La NOAEL (dose sans effet indésirable observé) chez le rat et le chien suite à l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal par perfusion intraveineuse de 90 minutes toutes les 3 semaines pendant 18 semaines était de 155 mg/m².

Dans les études pharmacologiques de sécurité réalisées chez le chien, ONIVYDE pegylated liposomal n'a eu aucun effet sur les paramètres cardiovasculaires, hémodynamiques, électrocardiographiques ou respiratoires à des doses allant jusqu'à 18 mg/kg ou 360 mg/m². Aucun signe indiquant une toxicité relative au SNC n'a été observé dans les études de toxicité en administration répétée chez le rat.

Potentiel génotoxique et carcinogène

Aucune étude de génotoxicité n'a été conduite avec ONIVYDE pegylated liposomal. L'irinotécan non liposomal et le SN-38 présentaient une génotoxicité *in vitro* lors du test d'aberration chromosomique réalisé sur des cellules de CHO ainsi que lors du test de micronoyaux *in vivo* sur la souris. D'autres études avec l'irinotécan ont montré cependant qu'ils s'étaient montrés exempts de tout pouvoir mutagène lors des tests d'Ames.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec ONIVYDE pegylated liposomal. Concernant l'irinotécan non liposomal, chez les rats recevant une fois par semaine pendant 13 semaines une dose maximale de 150 mg/m², aucune tumeur liée au traitement n'a été signalée 91 semaines après la fin du traitement. Dans ces conditions, il se détachait une tendance linéaire significative en rapport avec la dose concernant l'incidence combinée de polypes du stroma endométrial des cornes utérines et de sarcomes du stroma endométrial. En raison de son mécanisme d'action, l'irinotécan est considéré comme potentiellement carcinogène.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de toxicité n'a été conduite avec ONIVYDE pegylated liposomal en matière de reproduction et de développement.

L'irinotécan non liposomal était tératogène chez le rat et le lapin à des doses inférieures à la dose thérapeutique de l'homme. Chez le rat, des bébés nés d'animaux traités et qui avaient des anomalies externes présentaient une baisse de la fertilité. Cette baisse n'était pas observée chez des bébés sans anomalie morphologique. On a observé chez les rats femelles enceintes une diminution du poids du placenta ainsi qu'une diminution de la viabilité fœtale et une augmentation des anomalies de comportement chez la progéniture.

L'irinotécan non liposomal a entraîné une atrophie des organes de reproduction chez les mâles, tant chez le rat que chez le chien, après plusieurs doses quotidiennes de 20 mg/kg et 0,4 mg/kg, respectivement. Ces effets étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lipides formant les liposomes

1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)

Cholestérol

N-(carbonyl-méthoxypolyéthylène-glycol-2000) 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3- phosphoethanolamine (MPEG 2000 DSPE)

Autres excipients

Saccharose-octasulfate

Tampon d'acide 2-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine] éthane sulfonique (tampon HEPES)

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non entamé

3 ans

Après dilution

La stabilité physico-chimique de la dispersion pour perfusion diluée a été démontrée pendant 6 heures entre 15 °C et 25 °C, ou pendant 24 heures maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I de 10 ml de dispersion à diluer, fermé par un bouchon gris en caoutchouc chlorobutyle avec un opercule de sertissage en aluminium scellé par une capsule « flip-off ».

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

ONIVYDE pegylated liposomal est un médicament cytotoxique et il doit être manipulé avec précaution. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes et des vêtements de protection lors de la manipulation et de l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal. En cas de contact de la dispersion avec la peau, laver immédiatement et soigneusement avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la dispersion avec les muqueuses, rincer soigneusement à l'eau. Compte tenu de la nature cytotoxique de ce médicament, les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ONIVYDE pegylated liposomal.

Préparation et administration de la dispersion

ONIVYDE pegylated liposomal est fourni sous forme de dispersion liposomale stérile concentrée à 4.3 mg/ml qui doit être diluée avant son administration en utilisant une aiguille ne dépassant pas le calibre de 21 gauge. Diluer avec une solution de glucose pour injection à 5 % ou une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparer une dispersion d'un volume final de 500 ml contenant la dose appropriée d'ONIVYDE pegylated liposomal dilué. Mélanger la dispersion diluée en retournant délicatement le flacon. La dispersion diluée est incolore à légèrement blanche à légèrement opalescente, et exempte de particules visibles.

En traitement de première intention des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique, ONIVYDE pegylated liposomal doit être administré avant l'oxaliplatine, suivi de la LV, suivie du 5-FU. Pour le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients adultes dont la maladie a progressé après un traitement à base de gemcitabine, ONIVYDE pegylated liposomal doit être administré avant la leucovorine (LV), suivie du 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré en bolus intraveineux ni en dispersion non diluée.

La dispersion pour perfusion doit être préparée en conditions aseptiques. ONIVYDE pegylated liposomal est réservé à un usage unique.

Il convient de prendre des précautions pour éviter une extravasation et de surveiller l'apparition de signes d'inflammation au site de perfusion. En cas d'extravasation, il est recommandé de rincer le site d'administration à l'aide d'une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %) et/ou d'eau stérile et d'appliquer de la glace.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1130/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Octobre 2016

Date du dernier renouvellement : 16 juillet 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.