

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 sucrosofate 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 sucrosofate 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, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, 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, 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. ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré seul.

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. Pour les toxicités de grade 1 et 2, il n'existe aucune recommandation de modification de la dose. Les ajustements posologiques, tels qu'ils sont résumés dans le Tableau 1 et le Tableau 2, sont recommandés en cas de toxicités de grades 3 ou 4 liées à ONIVYDE pegylated liposomal.

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 diminution de la dose à 43 mg/m² puis à une deuxième diminution à 35 mg/m². Les patients qui nécessitent d'autres diminutions de dose doivent arrêter le traitement.

Les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 qui ne présentent pas de toxicités liées au médicament au cours du premier cycle de traitement (dose initiale réduite à 50 mg/m²) peuvent recevoir une dose totale d'ONIVYDE pegylated liposomal de 70 mg/m² au cours des cycles suivants en fonction de leur tolérance individuelle.

Tableau 1 : 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

<i>Grades de toxicité (valeur selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0¹)</i>	Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28)	
Toxicités hématologiques		
<u>Neutropénie</u>	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre un nombre absolu de neutrophiles de ≥ 1500 cellules/mm ³	
<u>Grade 3 ou 4 (< 1000 cellules/mm³) ou neutropénie fébrile</u>	<i>Première apparition</i>	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m ²)
	<i>Deuxième apparition</i>	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)
	<i>Troisième apparition</i>	Interrompre le traitement
<u>Thrombopénie</u> <u>Leucopénie</u>	Ne pas débiter 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		

Grades de toxicité (valeur selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0¹)	Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28)	
Diarrhée	Ne pas débiter 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 débiter 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	Interrompre le traitement
Nausées/vomissements	Ne pas débiter 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	Interrompre 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	Interrompre le traitement
Réaction anaphylactique	Première apparition	Interrompre le traitement

¹ NCI CTCAE v 4.0 = critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version 4.0

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

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 homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

<i>Grades de toxicité (valeur selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0¹)</i>	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 1
	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 1
	Troisième apparition	Interrompre le traitement

¹ NCI CTCAE v 4.0 = critères communs de terminologie des effets indésirables (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) établis par le National Cancer Institute, version 4.0

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 1.

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 (≥ 65 ans)

Quarante-et-un pour cent (41 %) des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal dans le cadre du programme clinique 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 liposomale.

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. Le délai médian d'apparition des neutropénies de grade ≥ 3 est de 23 jours (fourchette entre 8 et 104) après la première dose de traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. 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. Le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal doit être interrompu en cas de fièvre neutropénique ou si la numération absolue des neutrophiles chute à moins de 1500 cellules/mm³. 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.

En comparaison aux patients caucasiens, les patients asiatiques ont un risque accru de neutropénie sévère et fébrile au cours d'un traitement par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (voir rubriques 4.8 et 5.2).

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 anticonvulsivants (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 anticonvulsivants 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'UGT1A1 (comme l'atazanavir, le gemfibrozil ou l'indinavir) à moins qu'il n'existe pas de traitement alternatif.

Diarrhée

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 des patients présentant une diarrhée précoce, il convient d'envisager un traitement curatif et prophylactique 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 lopéramide (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. Le lopéramide doit être poursuivi pendant au moins 12 heures après la dernière diarrhée.

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.

Le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal doit être reporté jusqu'à ce que la diarrhée revienne à un niveau \leq grade 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement). ONIVYDE

pegylated liposomal ne doit pas être administré chez des patients présentant une occlusion intestinale ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin tant que celle-ci n'est pas résolue. 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.

Réactions aiguës pendant la perfusion et réactions associées

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.

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 (voir rubrique 4.8). 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. Aucun cas d'événement à type de pneumopathie interstitielle diffuse n'a été rapporté avec ONIVYDE pegylated liposomal au cours des essais cliniques. 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.

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.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite sur l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal chez des patients ayant une atteinte de la fonction rénale importante (voir rubrique 5.2).

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

Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, 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

Le profil de sécurité est basé sur l'étude clinique NAPOLI-1. Les effets indésirables suivants, considérés comme étant possiblement ou probablement liés à l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal, ont été rapportés chez 264 patients présentant un adénocarcinome du pancréas métastatique, parmi lesquels 147 ont reçu ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie (100 mg/m²) et 117 ont reçu ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) en association avec 5-FU/LV.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 20\%$) 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 ($\geq 2\%$) 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 et de 12 % pour le groupe en monothérapie.

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 et les vomissements et la diarrhée pour le groupe en monothérapie.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique sont issus des données de l'étude 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 3). 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)* et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal

Classe de système d'organes MedDRA*	Fréquence des effets indésirables*
Infections et infestations	<i>Fréquent</i> : choc septique, septicémie, pneumonie, neutropénie fébrile, gastroentérite, candidose buccale <i>Peu fréquent</i> : sepsis biliaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent</i> : neutropénie, leucopénie, anémie, thrombopénie <i>Fréquent</i> : lymphopénie
Affections du système immunitaire	<i>Peu fréquent</i> : hypersensibilité <i>Fréquence indéterminée</i> : réaction anaphylactique/anaphylactoïde, angioœdème
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Très fréquent</i> : hypokaliémie, hypomagnésémie, déshydratation, appétit diminué <i>Fréquent</i> : hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	<i>Fréquent</i> : insomnie
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i> : sensation vertigineuse <i>Fréquent</i> : syndrome cholinergique, dysgueusie
Affections cardiaques	<i>Fréquent</i> : hypotension
Affections vasculaires	<i>Fréquent</i> : embolie pulmonaire, embolie, thrombose veineuse profonde <i>Peu fréquent</i> : thrombose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Fréquent</i> : dyspnée, dysphonie <i>Peu fréquent</i> : hypoxie

Classe de système d'organes MedDRA*	Fréquence des effets indésirables*
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale, stomatite <i>Fréquent</i> : colite, hémorroïdes <i>Peu fréquent</i> : œsophagite, proctite
Affections hépatobiliaires	<i>Fréquent</i> : hypoalbuminémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Très fréquent</i> : alopecie <i>Fréquent</i> : prurit <i>Peu fréquent</i> : urticaire, rash, éruption maculo-papuleuse, décoloration des ongles <i>Fréquence indéterminée</i> : érythème
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Fréquent</i> : insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : fièvre, œdème périphérique, inflammation des muqueuses, fatigue, asthénie <i>Fréquent</i> : réaction liée à la perfusion, œdème
Investigations	<i>Très fréquent</i> : perte de poids <i>Fréquent</i> : augmentation de la bilirubine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation du rapport international normalisé (INR)

* Les rares occurrences ne peuvent pas être évaluées d'après l'étude NAPOLI-1 en raison de la petite taille de l'échantillon.

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'étude clinique NAPOLI-1 :

Myélosuppression

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

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 %]).

Thrombopénie

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

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

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, chez 10 patients sur 147 (6,8 %) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie et chez 6 patients sur 134 (4,5 %) dans le groupe traité par 5-FU/LV.

Diarrhée et effets indésirables associés

La diarrhée est un effet indésirable très fréquent conduisant à des colites, un iléus, une gastroentérite, de la fatigue, une déshydratation, une perte de poids, des toxicités rénales, une hyponatrémie et une hypokaliémie. 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 vomissements et/ou de diarrhées sévères. Lors de l'étude clinique, des diarrhées de grade 3 ou 4 sont survenues chez 15 patients sur 117 (12,8 %) 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 qu'une rhinite, une hypersialorrhée, des bouffées congestives, une hypersudation, une bradycardie, un myosis et un hyperpéristaltisme qui peuvent provoquer des crampes abdominales. Lors de l'étude clinique, une diarrhée précoce est survenue chez 35 patients (29,9 %) et des signes cholinergiques sont apparus chez 4 patients (3,4 %) recevant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

En cas de diarrhée de Grade 2-4, suspendre l'administration d'ONIVYDE pegylated liposomal et instaurer un traitement antidiarrhéique. Une fois que la diarrhée est revenue à un Grade 1, reprendre les administrations d'ONIVYDE pegylated liposomal à une dose réduite (voir rubrique 4.2).

Réaction à la perfusion

Une réaction aiguë à la perfusion a été signalée chez 8 patients sur 117 (6,8 %) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, chez 3 patients sur 147 (2 %) dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal en monothérapie et chez 8 patients sur 134 (6 %) dans le groupe traité par 5-FU/LV.

Autres populations particulières

Patients âgés

Dans l'ensemble, aucune différence clinique majeure en termes de sécurité et d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients âgés de moins de 65 ans, même si un taux plus important d'interruption (14,8 % contre 7,9 %) a été observé dans le premier groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV lors de l'étude NAPOLI-1 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

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 ayant un antécédent d'opération de Whipple

Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple présentaient un risque plus élevé de développer des infections graves suite au traitement par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (9 patients sur 29 [30 %] contre 11 patients sur 88 [12,5 %] sans antécédent).

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. Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, 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).

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

Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV, 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).

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 - voir Annexe V](#).

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

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 4. La durée de survie globale est illustrée sur la Figure 1.

Tableau 4 : 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

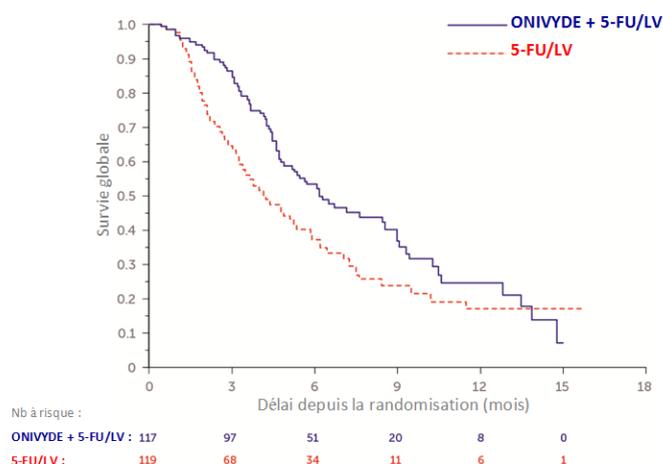
⁴ Test logarithmique par rang non stratifié

⁵ D'après une approximation normale

⁶ Test exact de Fisher

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

Figure 1 Durée de survie globale



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 des adénocarcinomes 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 les patients atteints d'un cancer ayant reçu ONIVYDE pegylated liposomal, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, à des doses comprises entre 50 et 155 mg/m². Les paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan total et du SN-38, suite à l'administration de 70 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des taux moyens d'irinotécan total et de SN-38 total (± écart type)

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h×ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2.6 (2,6-2,7)	138 (60,9)

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE pegylated liposomal (IC à 95 %) ^a 70 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 total	ASC	h×ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} effective	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

ET = écart type

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique (extrapolée jusqu'à l'infini pour ONIVYDE pegylated liposomal et ASC 24 h pour l'irinotécan non liposomal)

C_{max} = concentration plasmatique maximale

t_{1/2} effective = demi-vies effectives

^a Les valeurs sont estimées d'après l'analyse PK de la population.

^bN = 353 correspond à l'ensemble des patients inclus dans l'analyse PK de la population

^c Les valeurs sont obtenues d'après les données publiées [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 15 juin 2006;12:3782-91]

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 de 70 mg/m² d'ONIVYDE pegylated liposomal était de 2,6 l/m², 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. Lors de l'étude pharmacocinétique réalisée chez des patients sous ONIVYDE pegylated liposomal à partir des résultats d'un sous-groupe avec tests génotypiques UGT1A1*28, pour laquelle l'analyse a été adaptée à la dose plus faible administrée aux patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, les patients homozygotes (N = 14) et non homozygotes (N = 244) pour cet allèle présentaient des concentrations moyennes du SN-38 à l'état d'équilibre de 1,06 et 0,95 ng/ml, respectivement.

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).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance rénale. Lors d'une analyse pharmacocinétique réalisée sur cette population, une insuffisance rénale légère à modérée n'a eu aucun effet sur l'exposition au SN-38 total après ajustement en fonction de la surface corporelle. Cette analyse a été menée auprès de 68 patients présentant une atteinte de la fonction rénale modérée (CLCr 30-59 ml/min), 147 patients présentant une atteinte de la fonction rénale légère (CLCr 60-89 ml/min), et 135 patients avaient une fonction rénale normale (CLCr > 90 ml/min). Les données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr < 30 ml/min) étaient insuffisantes pour évaluer ses effets sur la pharmacocinétique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lors d'une analyse pharmacocinétique réalisée sur cette population, des patients présentant des concentrations de référence de bilirubine totale de 1 à 2 mg/dl (n = 19) avaient des concentrations moyennes à l'état d'équilibre pour le SN-38 total augmentées de 37 % (0,98 ng/ml [IC à 95 % : 0,94-1,02] et 1,29 ng/ml [IC à 95 % : 1,11-1,5] respectivement) par rapport aux patients avec une concentration de référence de bilirubine < 1 mg/dl (n = 329). Cependant, 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 (28 à 87 ans) n'a aucun effet significatif sur l'exposition à l'irinotécan et au SN-38 ; 11 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

L'analyse pharmacocinétique suggère également que le sexe (196 hommes et 157 femmes) n'a aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'irinotécan et au SN-38 après un ajustement en fonction de la surface corporelle.

Origine ethnique

L'analyse pharmacocinétique suggère que les patients asiatiques présentent une concentration moyenne d'irinotécan total à l'état d'équilibre plus faible de 56 % (3,93 mg/l [IC à 95 % : 3,68-4,2] et 1,74 mg/l [IC à 95 % : 1,58-1,93] respectivement) et une concentration moyenne de SN-38 total à l'état d'équilibre plus élevée de 8 % (0,97 ng/ml [IC à 95 % : 0,92-1,03] et 1,05 ng/ml [IC à 95 % : 0,98-1,11] respectivement) que les patients caucasiens.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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 clinique démontrant l'efficacité d'ONIVYDE pegylated liposomal, 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.

ONIVYDE pegylated liposomal doit être administré avant la leucovorine (LV), suivi 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

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

ANNEXE II

- A FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
France

B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

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).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :
DSPC
Cholestérol
MPEG-2000-DSPE
Saccharose-octasulfate
Tampon HEPES
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion à diluer pour perfusion.
43 mg/10 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Onivyde pegylated liposomal (irinotécan) n'est pas équivalent aux formulations non liposomales. Les deux formulations ne sont pas interchangeables.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Cytotoxique : respecter les précautions particulières d'élimination et de manipulation.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

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

EU/1/16/1130/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ONIVYDE pegylated liposomal 4.3 mg/ml, dispersion à diluer pour perfusion
irinotécan
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP :

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

43 mg/10 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ONIVYDE pegylated liposomal et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ONIVYDE pegylated liposomal
3. Comment ONIVYDE pegylated liposomal est utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ONIVYDE pegylated liposomal
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ONIVYDE pegylated liposomal et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'ONIVYDE pegylated liposomal et comment agit-il ?

ONIVYDE pegylated liposomal est un médicament anticancéreux dont la substance active est l'irinotécan. Cette substance active est contenue dans de petites particules de lipides (grasses) appelées des liposomes.

L'irinotécan appartient à un groupe de médicaments anticancéreux appelés « inhibiteurs de la topo-isomérase ». Il bloque l'enzyme appelée topo-isomérase I qui intervient dans la réplication de l'ADN des cellules. Cela empêche les cellules cancéreuses de se multiplier et de se développer, et elles finissent par mourir.

Les liposomes s'accumulent dans la tumeur et libèrent lentement le médicament dans le temps, lui permettant ainsi d'agir plus longtemps.

Dans quels cas ONIVYDE pegylated liposomal est-il utilisé ?

ONIVYDE pegylated liposomal est indiqué dans le traitement du cancer métastatique du pancréas (cancer du pancréas qui s'est déjà propagé dans une autre partie de l'organisme) chez des patients ayant déjà reçu un autre traitement anticancéreux qui comportait de la gemcitabine. ONIVYDE pegylated liposomal est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux, le 5-fluorouracile et la leucovorine.

Si vous avez des questions sur le mécanisme d'action d'ONIVYDE pegylated liposomal ou la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, interrogez votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ONIVYDE pegylated liposomal

Suivez attentivement toutes les instructions qui vous sont données par votre médecin. Elles peuvent différer des informations générales mentionnées dans cette notice.

N'utilisez jamais ONIVYDE pegylated liposomal

- si vous présentez un antécédent d'allergie sévère à l'irinotécan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère avant qu'ONIVYDE pegylated liposomal ne vous soit administré :

- si vous avez des antécédents de problèmes hépatiques ou d'une jaunisse.
- si vous avez des antécédents de maladie pulmonaire ou de radiothérapie ou si vous avez déjà reçu des médicaments (facteurs de croissance cellulaire) destinés à augmenter le nombre de globules.
- si vous prenez d'autres médicaments (voir rubrique « Autres médicaments et ONIVYDE pegylated liposomal »).
- si vous prévoyez de vous faire vacciner, car de nombreux vaccins sont interdits au cours d'une chimiothérapie.
- si vous suivez un régime hyposodé contrôlé, car ce médicament contient du sodium.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin ou votre infirmier/ère pendant votre traitement par ONIVYDE pegylated liposomal :

- si vous ressentez soudainement un essoufflement, des bouffées de chaleur, des maux de tête, une éruption cutanée ou une urticaire (démangeaisons avec apparition soudaine de boutons rouges gonflés sur la peau), des démangeaisons, un gonflement autour des yeux, une oppression dans la poitrine ou dans la gorge pendant ou peu de temps après la perfusion.
- si vous avez de la fièvre, des frissons ou d'autres symptômes d'infection.
- si vous avez une diarrhée avec des selles liquides fréquentes qui persiste après 12 à 24 heures de traitement (voir ci-dessous).
- si vous ressentez un essoufflement ou avez une toux.
- si vous ressentez des signes ou des symptômes qui peuvent évoquer la formation d'un caillot sanguin dans une veine ou une artère, tel qu'une douleur subite associée à un gonflement d'une jambe ou d'un bras, l'apparition brutale d'une toux, d'une douleur à la poitrine ou d'une difficulté à respirer.

Que faire en cas de diarrhée

Dès les premières selles liquides, vous devez boire immédiatement des liquides de réhydratation en quantités abondantes (par exemple, de l'eau, eau gazeuse, boissons gazeuses, soupe) pour éviter à votre organisme de perdre trop de liquide et de sels. Contactez immédiatement votre médecin pour qu'il vous prescrive un traitement approprié. Votre médecin peut vous prescrire un médicament contenant du lopéramide pour commencer le traitement à domicile, mais ce médicament ne doit pas être pris pendant plus de 48 heures consécutives. Si les selles liquides persistent, contactez votre médecin.

Analyses de sang et examens médicaux

Avant de commencer votre traitement par ONIVYDE pegylated liposomal, votre médecin doit réaliser des analyses de sang (ou autres examens médicaux) afin de déterminer la dose initiale la mieux adaptée. Vous devrez faire d'autres analyses (de sang ou autres) au cours du traitement pour que votre médecin puisse surveiller vos cellules sanguines et évaluer la réponse au traitement. Votre médecin devra peut-être ajuster la dose ou votre traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal est déconseillée chez les adolescents et les enfants âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et ONIVYDE pegylated liposomal

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si de l'irinotécan vous a déjà été prescrit, sous quelque forme que ce soit.

ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas se substituer à d'autres médicaments contenant de l'irinotécan, car il se comporte différemment lorsqu'il est contenu dans les liposomes ou lorsqu'il est administré sous sa forme libre.

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez déjà, ou avez eu récemment une chimiothérapie et/ou une radiothérapie ou un traitement avec le médicament antifongique flucytosine.

Il est aussi particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez également les médicaments suivants, car ils diminuent le taux d'irinotécan dans votre organisme :

- phénytoïne, phénobarbital ou carbamazépine (médicaments utilisés dans le traitement des convulsions et des chutes)
- rifampicine et rifabutine (médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose)
- le millepertuis (plante médicinale utilisée dans le traitement de la dépression et de l'état dépressif)

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez également les médicaments suivants, car ils augmentent le taux d'irinotécan dans votre organisme :

- kétoconazole, itraconazole ou voriconazole (médicaments utilisés dans le traitement des infections fongiques)
- clarithromycine (antibiotique utilisé dans le traitement des infections bactériennes)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (médicaments utilisés dans le traitement des infections par le VIH)
- régorafénib (médicament utilisé dans le traitement de certaines formes de cancer)
- télaprèvir (médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C, une maladie hépatique)
- néfazodone (médicament utilisé dans le traitement de la dépression et de l'état dépressif)
- gemfibrozil (médicament utilisé dans le traitement de l'hypercholestérolémie)

ONIVYDE pegylated liposomal avec des aliments et boissons

Évitez de manger des pamplemousses et de boire du jus de pamplemousse lorsque vous recevez ONIVYDE pegylated liposomal, car ce fruit augmente le le taux d'irinotecan dans votre organisme.

Grossesse, allaitement et fertilité

Vous ne devez pas prendre ONIVYDE pegylated liposomal si vous êtes enceinte, car cela peut nuire au bébé. Informez votre médecin si vous êtes ou pensez être enceinte. Si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin. Si vous recevez ONIVYDE pegylated liposomal, vous ne devez pas allaiter dans le mois suivant la dernière administration.

Avant de prendre ce médicament, discutez avec votre médecin du risque éventuel lié à ce médicament et des options disponibles pour préserver votre capacité à avoir des enfants.

Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace qui vous convient pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal et durant les sept mois suivant l'arrêt du traitement, pour éviter de

tomber enceinte pendant cette période. Les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement.

Si vous allaitez, informez-en votre médecin. Vous ne devez pas recevoir ONIVYDE pegylated liposomal si vous allaitez car cela pourrait être nocif pour le bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ONIVYDE pegylated liposomal peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (car son utilisation peut entraîner une somnolence, des vertiges et une grande fatigue). Évitez de conduire, d'utiliser des machines ou d'exécuter toutes autres tâches qui nécessitent toute votre attention si vous ressentez une somnolence, des vertiges ou une grande fatigue.

ONIVYDE pegylated liposomal contient du sodium.

Ce médicament contient 33,1 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine /table) dans chaque flacon. Cela est équivalent à 1,65% de la dose journalière maximale recommandée de sodium pour un adulte.

3. Comment ONIVYDE pegylated liposomal est utilisé

ONIVYDE pegylated liposomal doit être administré exclusivement par des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des anticancéreux.

Suivez attentivement toutes les instructions qui vous sont données par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Votre médecin décidera des doses qui vous seront administrées.

ONIVYDE pegylated liposomal est administré dans une veine, en goutte-à-goutte (perfusion) pendant au moins 90 minutes, en une dose unique.

Après ONIVYDE pegylated liposomal, vous recevrez deux autres médicaments : la leucovorine et le 5-fluorouracile.

Le traitement sera administré toutes les deux semaines.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de diminuer les doses ou d'augmenter l'intervalle d'administration.

Avant l'administration du traitement avec ONIVYDE pegylated liposomal, vous pourrez recevoir un traitement contre les nausées et les vomissements. Si vous avez déjà présenté des selles précoces, fréquentes et liquides associées à de la transpiration, des crampes abdominales et une hypersalivation pendant un traitement par ONIVYDE pegylated liposomal, d'autres médicaments vous seront donnés pour éviter ou limiter ces effets lors des cycles de traitement suivants.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Il est important que vous connaissiez les effets indésirables possibles de ce médicament.

Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pour aider à les contrôler.

Informez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants :

- si vous ressentez un gonflement sous la peau (angioœdème) et/ou des symptômes de possible réactions anaphylactique/anaphylactoïde tels qu'un essoufflement soudain, des bouffées de chaleur, des nausées, des maux de tête, une éruption cutanée ou une urticaire (démangeaisons avec apparition soudaine de boutons rouges gonflés sur la peau), des démangeaisons, un gonflement autour des yeux, une oppression dans la poitrine ou dans la gorge pendant ou peu de temps après la perfusion. Les réactions allergiques sévères peuvent mettre la vie en danger. Il peut être nécessaire d'interrompre la perfusion ou de vous traiter ou de vous garder en observation pour l'un de ces effets indésirables.
- si vous avez de la fièvre, des frissons ou d'autres symptômes d'infection (car cela peut nécessiter un traitement immédiat).
- si vous avez une diarrhée sévère persistante (selles liquides et fréquentes), voir rubrique 2.

Les autres effets indésirables suivants peuvent survenir :

Très fréquents (peuvent concerner plus d'un patient sur dix)

- Faible taux de globules blancs (neutropénie et leucopénie), de globules rouges (anémie), de plaquettes (thrombopénie) dans le sang
- Diarrhée (selles molles ou liquides, et fréquentes)
- Nausées et vomissements
- Douleurs à l'estomac ou douleurs intestinales
- Inflammation de la bouche (stomatite)
- Perte de poids, perte de l'appétit
- Déshydratation
- Faibles taux de sels (électrolytes) dans le sang (par ex. potassium, magnésium)
- Perte inhabituelle des cheveux
- Fatigue, faiblesse généralisée
- Sensation vertigineuse
- Gonflement et rétention d'eau dans les tissus mous (œdèmes périphériques)
- Inflammation des muqueuses digestives
- Fièvre

Fréquents (peuvent concerner jusqu'à un patient sur dix)

- Frissons
- Infections, par exemple infections fongiques dans la bouche (candidose buccale), fièvre avec un faible nombre de globules blancs (neutropénie fébrile), infections liées à l'administration du produit en perfusion intraveineuse
- Inflammation de l'estomac et de l'intestin (gastroentérite)
- Infection généralisée de l'organisme (septicémie)
- Complication liée à une infection pouvant engager le pronostic vital (choc septique)
- Infection des poumons (pneumonie)
- Faible taux de lymphocytes dans le sang (lymphopénie)
- Diminution de certains sels (électrolytes) dans l'organisme (par ex. le phosphate, le sodium)
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)
- Insomnie
- Mauvais goût dans la bouche (dysgueusie)
- Syndrome appelé syndrome cholinergique avec transpiration, hypersalivation et crampes abdominales
- Diminution de la pression artérielle (hypotension)
- Formation d'un caillot dans le réseau veineux profond (thrombose veineuse profonde), obstruction de l'artère pulmonaire (embolie pulmonaire) ou d'un autre vaisseau (embolie) par un caillot circulant
- Atteinte de la voix (dysphonie),
- Essoufflement
- Inflammation intestinale,

- Hémorroïdes,
- Anomalie des tests sanguins hépatiques (augmentation des alanines aminotransférases, aspartates aminotransférases), augmentation de la bilirubine
- Augmentation de l'INR (rapport international normalisé) liée à la fonction de coagulation du sang
- Taux d'albumine bas
- Démangeaison
- Atteinte soudaine de la fonction rénale pouvant entraîner une détérioration rapide ou une perte de la fonction rénale
- Réaction anormale à la perfusion provoquant des symptômes tels qu'un essoufflement, des bouffées de chaleur, des maux de tête, une oppression dans la poitrine ou dans la gorge
- Rétention d'eau anormale dans l'organisme entraînant un gonflement des tissus affectés (œdème)

Peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à un patient sur cent)

- Infection systémique, généralisée à point de départ biliaire (sepsis biliaire)
- Réaction allergique à ONIVYDE pegylated liposomal (la substance active ou les excipients)
- Diminution de l'oxygène dans le sang
- Inflammation de l'œsophage (tube par lequel passe la nourriture)
- Formation ou présence d'un caillot de sang dans un vaisseau sanguin (thrombose)
- Inflammation de la muqueuse du rectum (extrémité du gros intestin)
- Urticaire (plaques rouge gonflées)
- Rash cutané
- Éruption cutanée, caractérisée par l'apparition d'une rougeur sur la peau couverte de boutons (éruption maculo-papuleuse)
- Changement de la couleur des ongles

Fréquence indéterminée (fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Rougissement de la peau

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver ONIVYDE pegylated liposomal

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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.

Après dilution dans une solution de glucose pour injection à 5 % ou dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9 %), la dispersion doit être utilisée dès que possible, mais elle peut se conserver pendant 6 heures à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). La dispersion pour perfusion diluée peut être conservée pendant 24 heures maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) avant utilisation. Elle doit être conservée à l'abri de la lumière et ne doit pas être congelée.

Ne jetez pas ce médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ONIVYDE pegylated liposomal

- La substance active est l'irinotécan. Un flacon de 10 ml de dispersion à diluer contient 43 mg de base anhydre libre d'irinotécan (sous forme de sel de sucrosolate dans une formulation liposomale pegylée).
- Les autres composants sont : 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) ; cholestérol ; N-(carbonyl-méthoxypolyéthylène glycol-2000)-1,2 distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine (MPEG-2000-DSPE) ; saccharose-octasulfate ; tampon d'acide 2-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine] éthane sulfonique (tampon HEPES) ; chlorure de sodium et eau pour préparations injectables. ONIVYDE pegylated liposomal contient du sodium. Voir rubrique 2 si vous suivez un régime hyposodé contrôlé.

Comment se présente ONIVYDE pegylated liposomal et contenu de l'emballage extérieur

ONIVYDE pegylated liposomal est une dispersion liposomale isotonique blanche à légèrement jaune, opaque, dans un flacon.

Chaque boîte contient un flacon de 10 ml de dispersion à diluer.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

Fabricant

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 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

Nederland

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

Norge

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

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: +40 21 528 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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Préparation et administration d'ONIVYDE pegylated liposomal

- 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 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.
- ONIVYDE pegylated liposomal doit être administré avant la leucovorine, suivi du 5-fluorouracile. 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.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé dès que possible après sa dilution. La dispersion pour perfusion diluée peut être conservée à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) pendant 6 heures maximum ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 24 heures maximum avant son utilisation. Elle doit être conservée à l'abri de la lumière et ne doit pas être congelée.
- 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.

Manipulation et élimination d'ONIVYDE pegylated liposomal

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

Annexe IV

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification
des termes des autorisations de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant irinotécan (formulations liposomales), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles sur les réactions d'hypersensibilité : angioedème et réaction anaphylactique/anaphylactoïde et réaction cutanée (Rash, Urticairé, Érythème et Prurit) issues d'essais cliniques, de la littérature, des déclarations spontanées et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère une relation de causalité entre l'irinotécan (formulations liposomales) et de telles réactions comme étant au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information produit des médicaments contenant de l'irinotécan (formulations liposomales) devait être modifiée en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur les interactions médicamenteuses avec la flucytosine en tant que prodrogue du 5-fluorouracile issues de la littérature et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une interaction entre l'irinotécan (formulations liposomales) et la flucytosine est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information produit des médicaments contenant de l'irinotécan (formulations liposomales) devait être modifiée en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à irinotécan (formulations liposomales), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant irinotécan (formulations liposomales) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.