

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 est indiqué :

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

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

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

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

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

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

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

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

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

Prémédication

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

Ajustements posologiques

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

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

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

<i>Grade des toxicités (valeur selon les critères CTCAE du NCI[†])</i>	<i>Ajustements des doses d'ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU</i>	
Toxicités hématologiques		
<u>Neutropénie</u>	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre un nombre absolu de neutrophiles $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2 \times 10^9/l$)	
<i>Grade 3 ou Grade 4 (< 1000 cellules/mm³) ou neutropénie fébrile</i>	Première apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 80 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 20 %
	Deuxième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 65 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Troisième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Quatrième apparition	Arrêter le traitement
<u>Thrombopénie</u> <u>Leucopénie</u>	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre une numération plaquettaire $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/l$). Les modifications de dose en cas de leucopénie ou de thrombopénie reposent sur le grade de toxicité NCI CTCAE et sont les mêmes que celles recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.	

Grade des toxicités (valeur) selon les critères CTCAE du NCI[†]	Ajustements des doses d'ONIVYDE pegylated liposomal/ oxaliplatine/5-FU	
Toxicités non hématologiques[‡]		
<u>Diarrhée</u>	Ne pas débiter un nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement)	
<i>Grade 2</i>	Ne pas débiter un nouveau cycle de traitement avant résolution de la diarrhée à un grade ≤ 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement)	
<i>Grade 3 ou 4</i>	Première apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 80 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 20 %
	Deuxième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 65 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Troisième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Quatrième apparition	Arrêter le traitement
<u>Toutes les autres toxicités*</u> <i>Grade 3 ou 4</i>	Première apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 80 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 20 %
	Deuxième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 65 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Troisième apparition	Réduire la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 % de la dose initiale Réduire les doses d'oxaliplatine et de 5-FU de 15 % supplémentaires
	Quatrième apparition	Arrêter le traitement
<i>Pour les nausées et vomissements de grade ≥ 3</i>	Réduire la dose uniquement en cas de survenue malgré la prise d'un traitement anti-émétique optimal	
<u>Syndrome mains-pieds</u> <i>Grade 3 ou 4</i>	Première apparition	Arrêter le traitement
<u>Toxicité neurocérébelleuse de tout grade ou toxicité cardiaque de grade ≥ 2</u>	Première apparition	Arrêter le traitement
<u>Réaction anaphylactique</u>	Première apparition	Arrêter le traitement
<u>Pneumopathie interstitielle</u>	Première apparition	Arrêter le traitement

* Exceptées l'asthénie et l'anorexie ;

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

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

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

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

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

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

<i>Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE¹</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	
Grade 3 ou 4 (< 1000 cellules/mm³) ou <u>neutropénie fébrile</u>	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m ²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m ²)
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
<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		
<u>Diarrhée</u>	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)

Grades de toxicité (valeur selon l'échelle NCI CTCAE¹)	Ajustement d'ONIVYDE pegylated liposomal /5-FU (chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28)	
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m ²)
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
<u>Nausées/vomissements</u>	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	Arrêter le traitement
<u>Toxicités hépatiques, rénales, respiratoires ou autres²</u> Grade 3 ou 4	Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution des effets indésirables à un grade ≤ 1.	
	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 50 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m ²)
	Deuxième apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m ²)
	Troisième apparition	Arrêter le traitement
Réaction anaphylactique	Première apparition	Arrêter le traitement
Pneumopathie interstitielle	Première apparition	Arrêter le traitement

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

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

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

<i>Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE¹</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.	
	<i>Première apparition</i>	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 43 mg/m ² Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 2
	<i>Deuxième apparition</i>	Diminuer la dose d'ONIVYDE pegylated liposomal à 35 mg/m ² Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 2
	<i>Troisième apparition</i>	Arrêter le traitement
Réaction anaphylactique	<i>Première apparition</i>	Arrêter le traitement
Pneumopathie interstitielle	<i>Première apparition</i>	Arrêter le traitement

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

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

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

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

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

Myélosuppression/neutropénie

La surveillance de l'hémogramme est recommandée pendant le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal. Les patients doivent être informés du risque de neutropénie et de l'importance de la fièvre. Une neutropénie fébrile (température corporelle > 38 °C et une numération des neutrophiles ≤ 1000 cellules/mm³) doit être traitée en urgence en milieu hospitalier par des antibiotiques à large spectre administrés par voie intraveineuse. Une septicémie associée à une fièvre neutropénique se compliquant d'un choc septique d'issue fatale a été observée chez des patients présentant un adénocarcinome pancréatique métastatique traité par ONIVYDE pegylated liposomal. Pour les patients qui ont présenté des événements hématologiques sévères, il est recommandé de diminuer la dose ou d'interrompre le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal (voir rubrique 4.2). Les patients présentant une insuffisance médullaire sévère ne doivent pas être traités par ONIVYDE pegylated liposomal.

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

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

Effets immunosuppresseurs et vaccins

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

Interactions avec des inducteurs puissants du CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal ne doit pas être administré avec des inducteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 tels que des 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

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

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

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

Dès la première selle liquide, le patient doit boire abondamment des boissons contenant des électrolytes. Les patients doivent pouvoir disposer facilement de 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 (16 mg/jour au maximum). Le lopéramide doit être poursuivi pendant au moins 12 heures après la dernière diarrhée. Pour éviter une diarrhée sévère, il convient d'arrêter de consommer tout produit contenant du lactose, de maintenir une bonne hydratation et de suivre un régime pauvre en graisses.

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

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

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

Syndrome cholinergique

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

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

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

Antécédent d'opération de Whipple

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

Affections vasculaires

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

Toxicité pulmonaire

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

Insuffisance hépatique

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

lorsqu'ONIVYDE pegylated liposomal est administré en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques, surtout en cas d'insuffisance hépatique préexistante.

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

Dans l'étude NAPOLI-1, 5 des 8 patients en insuffisance pondérale ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4, principalement une myélosuppression, et pour 7 d'entre eux il a été nécessaire de modifier l'administration, comme retarder l'administration, diminuer la dose ou arrêter le traitement. Il convient d'être prudent lorsqu'ONIVYDE pegylated liposomal est utilisé chez des patients ayant un indice de masse corporelle < 18,5 kg/m².

Excipients

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

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

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

Interactions affectant l'utilisation d'ONIVYDE pegylated liposomal

Inducteurs puissants du CYP3A4

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

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 et inhibiteurs de l'UGT1A1

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception masculine et féminine

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les taux d'effets indésirables conduisant à l'arrêt définitif du traitement étaient de 11 % pour le groupe ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

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

Tableau des effets indésirables

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

Les effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal sont résumés ci-dessous et classés par classe de système d'organes et fréquence (Tableau 4). Pour chaque classe de système d'organes et fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les classes de fréquence utilisées pour les effets indésirables sont : très fréquent ($\geq 1/10$), 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 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal

Fréquence en fonction de la classe de systèmes d'organes*	En association avec l'oxaliplatine/5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-3)	En association avec le 5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-1 et de l'expérience post-commercialisation)
Infections et infestations		
Fréquent	Septicémie, infection des voies urinaires, infection à Candida, rhinopharyngite	Choc septique, septicémie, pneumonie, neutropénie fébrile, gastroentérite, candidose orale
Peu fréquent	Diverticulite, pneumonie, abcès anal, infection fébrile, gastroentérite, infection des muqueuses, mycose orale, infection à Clostridium difficile, conjonctivite, furoncle, herpès, laryngite, parodontite, rash pustuleux, sinusite, infection	Sepsis biliaire

Fréquence en fonction de la classe de systèmes d'organes*	En association avec l'oxaliplatine/5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-3)	En association avec le 5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-1 et de l'expérience post-commercialisation)
	dentaire, infection mycotique vulvovaginale	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		
Peu fréquent	(Édème péri-tumoral	
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie, neutropénie, thrombopénie	Neutropénie, leucopénie, anémie, thrombopénie
Fréquent	Neutropénie fébrile, leucopénie, lymphopénie	Lymphopénie
Peu fréquent	Pancytopenie, anémie hémolytique	
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent	Hypersensibilité	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée		Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, angioedème
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Très fréquent	Hypokaliémie, appétit diminué	Hypokaliémie, hypomagnésémie, déshydratation, appétit diminué
Fréquent	Déshydratation, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypomagnésémie, hypoalbuminémie, hypocalcémie	Hypoglycémie, hyponatrémie, hypophosphatémie
Peu fréquent	Déséquilibre électrolytique, hypercalcémie, mort cellulaire, hypochlorémie, goutte, hyperglycémie, hyperkaliémie, déficience en fer, malnutrition	
Affections psychiatriques		
Fréquent		Insomnie
Peu fréquent	Insomnie, état confusionnel, dépression, névrose	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Neuropathie périphérique, dysgueusie, paresthésie	Sensation vertigineuse
Fréquent	Tremblements, neurotoxicité, dysesthésie, syndrome cholinergique, céphalée, Sensation vertigineuse	Syndrome cholinergique, dysgueusie
Peu fréquent	Convulsion, hémorragie cérébrale, ischémie cérébrale, accident ischémique cérébral, anosmie, agueusie, trouble de l'équilibre, hypersomnie, hypoesthésie, handicap intellectuel, léthargie, atteinte de la mémoire, prodromes de syncope, syncope, accident ischémique transitoire	
Affections oculaires		
Fréquent	Vision trouble	
Peu fréquent	Irritation oculaire, baisse de l'acuité visuelle	

Fréquence en fonction de la classe de systèmes d'organes*	En association avec l'oxaliplatine/5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-3)	En association avec le 5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-1 et de l'expérience post-commercialisation)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Peu fréquent	Vertiges	
Affections cardiaques		
Fréquent	Tachycardie	Hypotension
Peu fréquent	Angine de poitrine, infarctus du myocarde aigu, palpitations	
Affections vasculaires		
Fréquent	Hypotension, événements thromboemboliques	Embolie pulmonaire, événements thromboemboliques
Peu fréquent	Hypertension, froideur des extrémités, hématome, phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Embolie pulmonaire, hoquet, dyspnée, épistaxis	Dyspnée, dysphonie
Peu fréquent	Douleur oropharyngée, toux, hyperoxie, inflammation nasale, atelectasie, dysphonie, pneumopathie inflammatoire	Hypoxie
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements, douleur/gêne abdominale, stomatite	Diarrhée, vomissements, nausées, douleur abdominale, stomatite
Fréquent	Colite, entérocologie, constipation, bouche sèche, flatulence, distension abdominale, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, dysphagie	Colite, hémorroïdes
Peu fréquent	Toxicité gastro-intestinale, occlusion duodénale, incontinence anale, ulcère aphteux, dysesthésie orale, douleur buccale, trouble de la langue, fissure anale, chéilite angulaire, dyschésie, paresthésie orale, caries dentaires, éructation, trouble gastrique, gastrite, trouble gingival, douleur gingivale, émission de selles sanglantes, hyperesthésie des dents, iléus paralytique, gonflement des lèvres, ulcération buccale, spasme œsophagien, parodontopathie, hémorragie rectale	Œsophagite, proctite
Affections hépatobiliaires		
Fréquent	Hyperbilirubinémie	Hypoalbuminémie
Peu fréquent	Cholangite, hépatite toxique, cholestase, cytolysé hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie
Fréquent	Sécheresse cutanée, érythrodysesthésie palmo-plantaire ^a , éruption cutanée, hyperpigmentation cutanée	Prurit

Fréquence en fonction de la classe de systèmes d'organes*	En association avec l'oxaliplatine/5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-3)	En association avec le 5-FU/LV (dans le cadre de l'étude NAPOLI-1 et de l'expérience post-commercialisation)
Peu fréquent	Prurit, hyperhidrose, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative généralisée, érythème, toxicité pour les ongles, papule, pétéchies, psoriasis, peau sensible, exfoliation cutanée, lésion de la peau, télangiectasies, urticaire	Urticaire, rash, décoloration des ongles
Fréquence indéterminée		Érythème
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Fréquent	Faiblesse musculaire, myalgie, contractures musculaires	
Peu fréquent	Arthralgie, dorsalgie, douleur osseuse, extrémités douloureuses, polyarthrite	
Affections du rein et des voies urinaires		
Fréquent	Insuffisance rénale aiguë	Insuffisance rénale aiguë
Peu fréquent	Atteinte de la fonction rénale, insuffisance rénale, dysurie, protéinurie	
Affections des organes de reproduction et du sein		
Peu fréquent	Sécheresse vulvovaginale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Très fréquent	Asthénie, inflammation muqueuse	Fièvre, œdème périphérique, inflammation muqueuse, asthénie
Fréquent	Fièvre, œdème, frissons	Réaction liée à la perfusion, œdème
Peu fréquent	Malaise, détérioration générale de l'état de santé, inflammation, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome grippal, douleur thoracique non cardiaque, douleur axillaire, douleur thoracique, hypothermie, douleur, gonflement du visage, intolérance à la température, xérose	
Investigations		
Très fréquent	Poids diminué	Poids diminué
Fréquent	Transaminases (ALT et AST) augmentées, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, créatinine sanguine augmentée	Bilirubine augmentée, transaminases (ALT et AST) augmentées, INR augmenté
Peu fréquent	INR augmenté, protides totaux diminués, clairance de la créatinine diminuée, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, monocytes augmentés, troponine I augmentée	
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Fréquent	Réaction liée à la perfusion.	

^a Syndrome mains-pieds

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

Description de certains effets indésirables

Myélosuppression

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :
Une neutropénie fébrile d'issue fatale et une pancytopénie d'issue fatale sont survenues, chacune chez 0,3 % des patients du groupe recevant NALIRIFOX.

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

Neutropénie/leucopénie

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :
Une leucopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 0,8 % des patients recevant NALIRIFOX.
Dans l'étude NAPOLI-3, où le traitement par ONIVYDE pegylated liposomal plus oxaliplatine/5-FU/LV (NALIRIFOX) a été comparé au traitement par gemcitabine plus nab-paclitaxel (Gem+NabP), les données sur la sécurité ont montré une incidence plus élevée de neutropénies dans le groupe recevant Gem+NabP. Une neutropénie de grade 3 ou 4, des neutrophiles diminués et une neutropénie fébrile sont survenues chez respectivement 14,1 %, 9,7 % et 1,9 % des patients recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :
La neutropénie/leucopénie constituait la toxicité hématologique la plus importante. Une neutropénie de grade 3 ou plus est survenue plus fréquemment chez les patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (27,4 %) que chez les patients traités par 5-FU/LV (1,5 %). Une fièvre neutropénique/septicémie est apparue plus fréquemment dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV (chez 4 patients [3,4 %]) que dans le groupe contrôle traité par 5-FU/LV (chez 1 patient [0,7 %]).
Le temps médian pour atteindre le nadir d'une neutropénie de grade ≥ 3 est de 23 jours (intervalle : 8-104) après la première administration du traitement par ONIVYDE pegylated liposomal.

Thrombopénie

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :
Une thrombopénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 0,5 % des patients recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :
Une thrombopénie de grade 3 ou plus est survenue chez 2,6 % des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV et chez 0 % des patients traités par 5-FU/LV.

Anémie

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile et la leucovorine :
Une anémie de grade 3 ou 4 est survenue chez 7,3 % des patients recevant NALIRIFOX.

ONIVYDE pegylated liposomal en association avec le 5-fluorouracile et la leucovorine :
Une anémie de grade 3 ou plus est survenue chez 10,3 % des patients traités par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV et chez 6,7 % des patients traités par 5-FU/LV.

Insuffisance rénale aiguë

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

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

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

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

Diarrhée et effets indésirables associés

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

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

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

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

Réaction à la perfusion

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

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

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

Dans l'étude NAPOLI-1, une réaction aiguë à la perfusion a été signalée chez 6,8 % des patients dans le groupe traité par ONIVYDE pegylated liposomal + 5-FU/LV.

Autres populations particulières

Patients âgés

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

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

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

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

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

Population asiatique

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

Patients présentant une insuffisance hépatique

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

Patients avec allèle UGT1A1

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Étude NAPOLI-3 :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

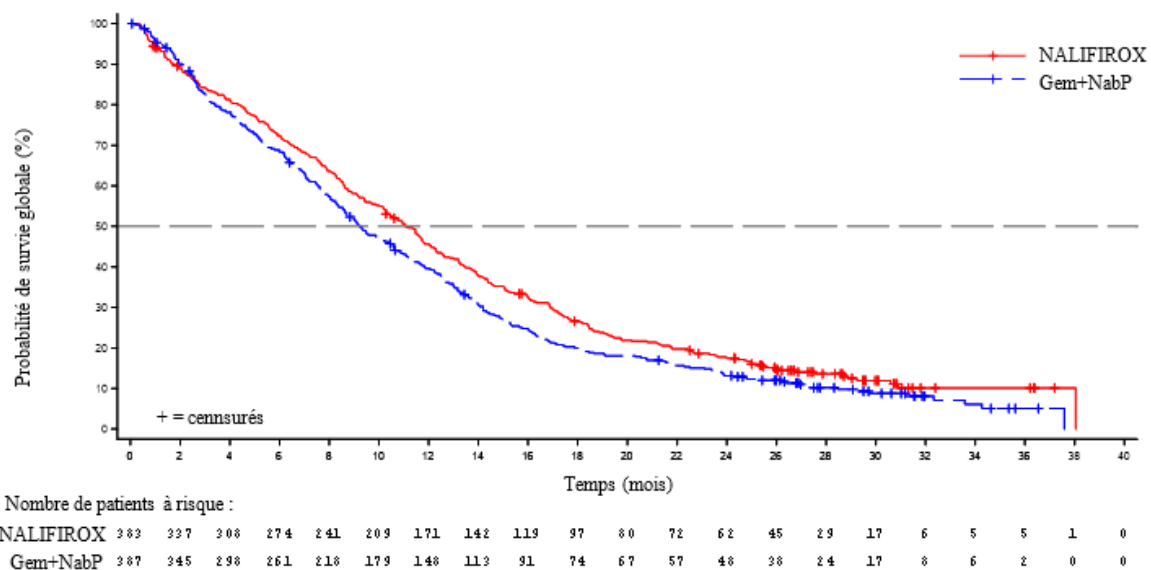
* Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox stratifié en fonction de l'indice de performance ECOG initial, de la région (Amérique du Nord, Asie de l'Est et reste du monde) et de la présence de métastases hépatiques

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

† Basé sur un test du log-rank stratifié.

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

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



Étude NAPOLI-1 :

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

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

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

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

Dans la population en intention de traiter (toute la population randomisée), l'âge médian était de 63 ans (entre 31 et 87 ans), 57 % étaient des hommes, 61 % étaient des patients de type caucasien et 33 % de type asiatique. Le taux moyen de référence de l'albumine était de 3,6 g/dl, et l'indice de performance de Karnofsky était de 90 à 100 chez 55 % des patients. Parmi les caractéristiques de la

maladie, 68 % des patients présentaient des métastases hépatiques et 31 % des métastases pulmonaires. 12 % des patients n'avaient reçu aucun traitement antérieur pour la maladie métastatique, 56 % des patients avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur pour la maladie métastatique et 32 % des patients avaient reçu deux traitements antérieurs ou plus.

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

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

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

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

² D'après les critères RECIST, v 1.1.

³ Analyse du modèle de Cox

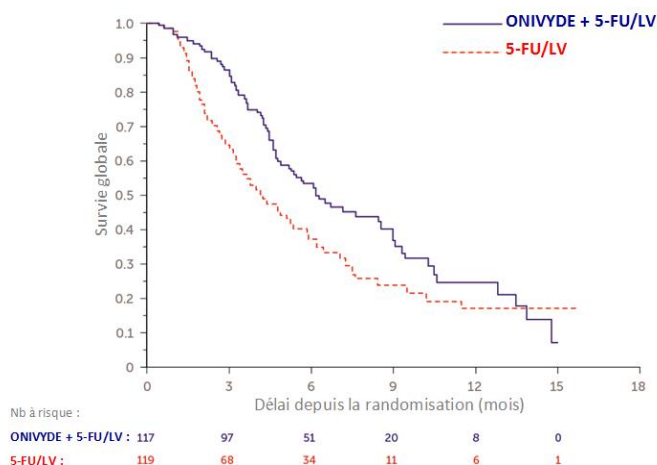
⁴ Test logarithmique par rang non stratifié

⁵ D'après une approximation normale

⁶ Test exact de Fisher

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

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



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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

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

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

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

$t_{1/2}$: Demi-vie d'élimination terminale

C_{max} = concentration plasmatique maximale

CV = coefficient de variation

* ONIVYDE pegylated liposomal/oxaliplatine/5-FU/leucovorine (étude NAPOLI-3)

** ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU/leucovorine (étude NAPOLI-1)

Distribution

La mesure directe de l'irinotécan liposomal montre que 95 % de l'irinotécan reste encapsulé dans le liposome pendant la circulation. L'irinotécan non liposomal affiche un volume de distribution important (138 l/m²). Le volume de distribution d'ONIVYDE pegylated liposomal est de 4 l (obtenu à partir de l'analyse pharmacocinétique de population), ce qui suggère qu'ONIVYDE pegylated liposomal reste confiné dans le milieu sanguin.

Le taux de fixation d'ONIVYDE pegylated liposomal aux protéines plasmatiques est négligeable (< 0,44 % de l'irinotécan total dans ONIVYDE pegylated liposomal). Le taux de fixation de l'irinotécan non liposomal aux protéines plasmatiques est modéré (30 % à 68 %) et le taux de fixation du SN-38 aux protéines plasmatiques humaines est très élevé (environ 95 %).

Biotransformation

L'irinotécan libéré du liposome suit une voie métabolique similaire à celle qui a été rapportée avec l'irinotécan non liposomal.

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

Élimination

L'élimination d'ONIVYDE pegylated liposomal et de l'irinotécan non liposomal n'a pas été entièrement élucidée chez l'homme.

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

Atteinte de la fonction rénale

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

Déficiences hépatiques

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une déficience hépatique. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, l'augmentation du taux de bilirubine a été associée à une diminution de la clairance du SN-38. Un taux de bilirubine de

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

Autres populations particulières

Âge et sexe

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

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

Origine ethnique

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Étude NAPOLI-3

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

Étude NAPOLI-1

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Potentiel génotoxique et carcinogène

Aucune étude de génotoxicité n'a été conduite avec ONIVYDE pegylated liposomal. L'irinotécan non liposomal et le SN-38 présentaient une génotoxicité *in vitro* lors du test d'aberration chromosomique réalisé sur des cellules de CHO ainsi que lors du test de micronoyaux *in vivo* sur la souris. D'autres

études avec l'irinotécan ont montré cependant qu'ils s'étaient montrés exempts de tout pouvoir mutagène lors des tests d'Ames.

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

Toxicité pour la reproduction

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lipides formant les liposomes

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

Cholestérol

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

Autres excipients

Saccharose-octasulfate

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

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon non entamé

3 ans

Après dilution

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

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Préparation et administration de la dispersion

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

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

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

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

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

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

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
France

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

EU/1/16/1130/001

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

Date de première autorisation : 14 Octobre 2016
Date du dernier renouvellement : 16 juillet 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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 sucrosolate 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 adultes dont le cancer n'a jamais été traité auparavant ou ayant déjà reçu un autre traitement anticancéreux qui comportait de la gemcitabine.

Chez les patients dont le cancer n'a jamais été traité auparavant, ONIVYDE pegylated liposomal est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux, appelésoxaliplatine, 5-fluorouracile et leucovorine.

Chez les patients ayant déjà été traités par 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 loperamide 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 des 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)
- téléprévir (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.

Si votre cancer n'a jamais été traité auparavant, vous recevrez, après avoir reçu ONIVYDE pegylated liposomal, trois autres médicaments, l'oxaliplatine, la leucovorine et le 5-fluorouracile.

Si votre cancer a déjà été traité par un médicament appelé la gemcitabine, vous recevrez, après ONIVYDE pegylated liposomal, 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)

Modifications des tests de laboratoire

- Faible taux de globules blancs (neutropénie et leucopénie), de globules rouges (anémie), de plaquettes (thrombopénie) dans le sang
- Faible taux de sels dans l'organisme (par exemple de potassium, de magnésium)

Estomac et intestins

- Diarrhée (selles molles ou liquides, et fréquentes)
- Nausées et vomissements
- Douleurs à l'estomac ou douleurs intestinales
- Inflammation de la bouche (stomatite)
- Douleurs et gonflement de la paroi du tube digestif (inflammation de la muqueuse)

Troubles Généraux

- Perte de poids, perte de l'appétit
- Déshydratation
- Fatigue et faiblesse généralisée
- Rétention anormale de liquide dans l'organisme entraînant un gonflement des tissus affectés (œdème)
- Fièvre

Peau

- Perte inhabituelle des cheveux

Système nerveux

- Sensation vertigineuse
- Lésions nerveuses au niveau des bras et des jambes entraînant douleur ou engourdissement, sensations de brûlure et picotements (neuropathie périphérique)
- Paresthésie (sensation d'engourdissement, de picotement et de fourmillement)
- Mauvais goût dans la bouche

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

Modifications des tests de laboratoire

- Faible taux d'un sous-type de globules blancs, appelés les lymphocytes, jouant un rôle important dans le système immunitaire (lymphopénie)
- Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)
- Taux sanguins anormalement bas d'albumine (une protéine essentielle de l'organisme)
- Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase ou gamma-glutamyltransférase) dans les tests de laboratoire

- Taux sanguins élevés de phosphatase alcaline, une protéine impliquée dans des processus chimiques spécifiques de l'organisme et présente dans de nombreuses parties de l'organisme.
- Un taux élevé de phosphatase alcaline dans le sang peut être le signe d'une maladie hépatique ou osseuse
- Augmentation du taux de bilirubine (un pigment jaune orangé résultant de la dégradation normale des globules rouges) lors d'autres tests de laboratoire liés à la fonction hépatique
- Augmentation d'autres mesures biologiques (augmentation de l'INR) liées au fonctionnement du système de la coagulation
- Augmentation du taux sanguin de créatinine, un produit qui indique que les reins ne fonctionnent pas bien

Estomac et intestins

- Inflammation de l'estomac et des intestins (gastro-entérite)
- Inflammation de l'intestin (colite), inflammation de l'intestin entraînant diarrhée (entérocologie), gaz, gonflement du ventre
- Indigestion
- Constipation
- Une maladie caractérisée par une remontée d'acide gastrique dans l'œsophage (reflux gastro-œsophagien)
- Difficultés à avaler (dysphagie)
- Hémorroïdes
- Bouche sèche

Troubles Généraux

- Frissons
- Insomnies
- Réaction anormale à la perfusion entraînant des symptômes tels qu'un essoufflement, des bouffées vasomotrices, des maux de tête, une sensation d'oppression dans la poitrine ou la gorge
- Rythme cardiaque rapide
- Vision trouble
- Maux de tête

Peau

- Démangeaisons
- Sécheresse cutanée
- Éruption cutanée
- Syndrome mains-pieds - rougeurs, gonflements et/ou douleurs au niveau des paumes des mains et/ou des plantes des pieds
- Zones de peau plus foncées (hyperpigmentation)

Système nerveux

- Un syndrome appelé syndrome cholinergique caractérisé par des sueurs, une salivation importante et des crampes abdominales
- Toxicité entraînant des troubles neurologiques
- Sensation désagréable et anormale au toucher
- Tremblements

Infections

- Infections, par exemple infections fongiques dans la bouche (candidose buccale), fièvre associée à un faible nombre de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie fébrile), infections liées à l'administration du produit dans une veine
- Complication mettant en jeu le pronostic vital en cas de réaction de l'ensemble de l'organisme à une infection (choc septique)
- Infection des poumons (pneumonie)
- Infection urinaire

Vaisseaux sanguins

- Pression artérielle basse (hypotension)
- Événements thromboemboliques, formation d'un caillot de sang dans un vaisseau sanguin (veine ou artère) ou obstruction de l'artère principale du poumon ou de l'une de ses branches (embolie)

pulmonaire), ou obstruction due à la présence d'un caillot de sang ailleurs dans la circulation sanguine (embolie)

Poumons et voies respiratoires

- Altération de la voix, voix rauque ou excessivement haletante
- Essoufflement
- Inflammation du nez et de la gorge
- Hoquet
- Saignement de nez

Rein

- Problèmes soudains de la fonction rénale pouvant entraîner une détérioration ou une perte de la fonction rénale

Muscles

- Faiblesse musculaire, douleur musculaire, contractions musculaires anormales

Peu fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

Modifications des tests de laboratoire

- Faible nombre de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie)
- Anémie hémolytique, une dégradation excessive des globules rouges
- Augmentation du nombre de monocytes (un sous-type de globules blancs)
- Augmentation du taux sanguin de troponine I, une protéine qui indique la présence de lésions cardiaques
- Diminution du taux de protéines totales, diminution du taux de protéines sanguines liée à la fonction rénale ou hépatique ou à une malabsorption
- Diminution de la clairance de la créatinine, indiquant que les reins ne fonctionnent pas correctement
- Excès de protéines dans l'urine
- Taux anormal de sels dans le sang
- Faible taux de chlore dans le sang (hypochlorémie)
- Taux élevés d'acide urique dans le sang entraînant des symptômes, en particulier une inflammation douloureuse des articulations (goutte)
- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- Carence en fer dans le sang

Estomac et intestins

- Inflammation de l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac)
- Inflammation de la paroi du rectum (extrémité du côlon)
- Blocage de la partie de l'intestin qui sort de l'estomac (occlusion duodénale)
- Contractions musculaires anormales dans l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac)
- Perte de mouvement des muscles de l'intestin (iléus paralytique)
- Absence de contrôle du passage des selles (incontinence anale), déchirure anale, difficulté à aller à la selle (douleur, difficulté à déféquer ou obstruction à la défécation)
- Passage de sang par voie anale (hématochézie)
- Saignement rectal
- Plaie douloureuse à l'intérieur de la bouche (ulcère aphteux), sensation anormale et désagréable dans la bouche, sensations d'engourdissements, de picotements, de fourmillements dans la bouche, inflammation des commissures des lèvres, perte ou érosion des tissus de la bouche (ulcération orale)
- Trouble de la langue
- Caries dentaires, affection des gencives, maladie des gencives, sensibilité accrue des dents, inflammation grave des gencives
- Affection au niveau de l'estomac, inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite)
- Éructations
- Diverticulite (maladie affectant l'intestin)

Troubles Généraux

- Réaction allergique à la substance active ou aux excipients
- Irritation des yeux, réduction de la netteté de la vision, conjonctivite (rougeur et gêne dans l'œil)
- Vertige (une sensation de tourner)
- Malaise général

- Détérioration générale de l'état de santé
- Zone rouge, douloureuse et souvent gonflée sur une partie du corps (Inflammation)
- Défaillance d'un ou plusieurs organes en même temps
- Anomalies de la sensation de température, température corporelle inférieure à 35 °C (hypothermie)
- Gonflement des lèvres et du visage
- Symptômes grippaux, tels que température élevée, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons
- Absence de nutrition adéquate
- Rétention de liquide autour de la tumeur
- Transpiration excessive
- Sensation de froid dans les extrémités

Peau

- Urticaire (boutons rouges gonflés)
- Toxicité entraînant des troubles au niveau des ongles, modification de la couleur du plat des ongles
- Lésion de la peau, rougeur de la peau (érythème), sécheresse de la peau, sensibilité de la peau
- Éruption cutanée associée à des lésions ressemblant à des cloques remplies de pus (rash pustuleux)
- Inflammation de la peau associée à des cloques (dermite bulleuse)
- Dermite exfoliative généralisée, desquamation ou exfoliation de la peau
- Pétéchies, présence de minuscules taches de sang sous la peau et télangiectasies, présence de petits vaisseaux sanguins rouges linéaires visibles
- Maladie inflammatoire entraînant des plaques rouges et squameuses sur la peau (psoriasis)
- Sécheresse de la vulve et du vagin

Système nerveux

- Convulsion
- Saignement à l'intérieur du cerveau (hémorragie cérébrale), interruption soudaine de la circulation sanguine dans le cerveau causée par un blocage de la circulation sanguine dans une partie du cerveau (accident ischémique cérébral), interruption temporaire de la circulation sanguine dans le cerveau (accident ischémique transitoire)
- Incapacité à sentir (anosmie), perte des fonctions gustatives de la langue (agueusie)
- Sensation d'instabilité ou d'étourdissement (trouble de l'équilibre)
- Somnolence excessive
- Diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur et à la température
- Limitations des fonctions et des capacités cognitives (handicap intellectuel) et manque inhabituel d'énergie et d'acuité mentale (léthargie)
- Diminution des capacités de mémorisation
- Sensation imminente et transitoire de perte de conscience (signes avant-coureurs de syncope) et évanouissement (syncope)
- Sensation de confusion
- Névrose (trouble mental caractérisé par un niveau élevé d'anxiété) et dépression

Infections

- Inflammation systémique de l'organisme, causée par une infection de la vésicule biliaire et des voies biliaires (septicémie biliaire)
- Fièvre causée par une infection
- Infection bactérienne causée par un germe appelé *Clostridium difficile*
- Infection des muqueuses (infection de la paroi des cavités corporelles)
- Furoncle, une infection bactérienne des follicules pileux
- Infection du larynx (laryngite)
- Sinusite, une inflammation des sinus
- Infection d'une dent
- Mycose de la bouche
- Herpès, infection virale de la bouche (comme l'herpès labial) ou des organes génitaux
- Mycose de la vulve et du vagin
- Abcès anal, une zone anale gonflée avec accumulation de pus

Poumons et voies respiratoires

- Diminution de la disponibilité de l'oxygène pour les tissus de l'organisme ou augmentation de l'apport d'oxygène pour les tissus et les organes de l'organisme.
- Toux
- Inflammation du nez
- Affaissement de tout ou partie d'un poumon (atélectasie)
- Inflammation dans les poumons (pneumopathie inflammatoire)

Douleurs

- Douleur, douleur thoracique non cardiaque, douleur au niveau des aisselles, douleur articulaire, douleur dorsale, douleur osseuse, extrémités douloureuses, douleurs et inflammation de plusieurs articulations (polyarthrite), douleur dans la bouche et la gorge (douleur oropharyngée)
- Douleur thoracique
- Douleur dans la bouche (paresthésie orale)
- Douleur des gencives
- Miction douloureuse

Vaisseaux cardiaques et sanguins

- Angine de poitrine - Douleurs au niveau de la poitrine, de la mâchoire et du dos, causées par un effort physique et dues à des problèmes de circulation sanguine vers le cœur
- Crise cardiaque.
- Battements cardiaques énergiques pouvant être rapides ou irréguliers
- Activité électrique anormale du cœur qui modifie son rythme (intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Inflammation d'une veine (phlébite)
- Accumulation de sang sous la peau (hématome)

Foie

- Inflammation des voies biliaires, généralement causée par des bactéries (cholangite)
- Inflammation du foie en réaction à certaines substances
- Diminution de l'écoulement de la bile en provenance du foie en raison d'un blocage (cholestase)
- Cytolyse hépatique, inflammation du foie associée à une augmentation des taux sanguins de transaminases, des substances chimiques présentes dans le sang reflétant le fonctionnement du foie

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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.
- En traitement de première intention de l'adénocarcinome du pancréas métastatique, ONIVYDE pegylated liposomal doit être administré avant l'oxaliplatine, suivi de la leucovorine suivie du 5-fluorouracile.
- Dans le traitement de l'adénocarcinome du pancréas métastatique chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement à base de gemcitabine, 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 RELATIVES A LA DEMANDE D'UN AN DE PROTECTION DE LA MISE
SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **<Période d'un an de protection de l'autorisation de mise sur le marché**

Le CHMP a examiné les données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, compte tenu des dispositions de l'article 14, paragraphe 11, du règlement (CE) n° 726/2004, et estime que la nouvelle indication thérapeutique apporte un bénéfice clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.