

1. NOME DO MEDICAMENTO

ONIVYDE 5 mg/ml, concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém o equivalente a 50 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado (como sal de sucrosofato irinotecano numa formulação lipossômica peguilada), correspondente a 43 mg de irinotecano.

Um ml de concentrado contém o equivalente a 5 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado (como sal de sucrosofato irinotecano numa formulação lipossômica peguilada), correspondente a 4,3 mg de irinotecano.

Excipiente com efeito conhecido

Um ml de concentrado contém 0,144 mmol (3,31 mg) de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.
Dispersão lipossômica isotônica, opaca, branca a ligeiramente amarela.
O concentrado tem um pH de 7,2 e uma osmolalidade de 295 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento do adenocarcinoma metastático do pâncreas, em combinação com 5-fluorouracilo (5-FU) e leucovorina (LV), em doentes adultos com progressão após terapêutica à base de gemcitabina.

4.2 Posologia e modo de administração

ONIVYDE (irinotecano lipossômico) só pode ser prescrito e administrado a doentes por profissionais de saúde experientes na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

ONIVYDE (irinotecano lipossômico) não é equivalente a formulações não lipossômicas de irinotecano, não devendo ser utilizado de forma intermutável com estas formulações.

Posologia

ONIVYDE, leucovorina e 5-fluorouracilo devem ser administrados sequencialmente. A dose e o regime recomendados para ONIVYDE são 80 mg/m² por via intravenosa ao longo de 90 minutos, seguidos de LV 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguidos de 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrados de 2 em 2 semanas. ONIVYDE não deve ser administrado como agente único.

Deve ponderar-se a utilização de uma dose inicial reduzida de ONIVYDE (irinotecano lipossômico) de 60 mg/m² para doentes que se saiba serem homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 (ver secções 4.8 e 5.1). Pode considerar-se o aumento da dose de ONIVYDE para 80 mg/m² nos ciclos subsequentes, se esta dose for tolerada.

Pré-medicação

Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de ONIVYDE, recomenda-se a administração de pré-medicação aos doentes, na forma de doses padrão de dexametasona (ou um corticosteroide equivalente) em conjunto com um antagonista do 5-HT₃ (ou outro antiemético).

Ajustes da dose

Todas as modificações da dose devem ser baseadas na pior toxicidade precedente. A dose de LV não requer ajustes. Não existem recomendações de modificação da dose para toxicidades de grau 1 e 2. Os ajustes da dose, resumidos na Tabela 1 e na Tabela 2, são recomendados para a gestão de toxicidades de grau 3 ou 4 relativamente a ONIVYDE.

Para doentes que iniciam o tratamento com 60 mg/m² de ONIVYDE e não aumentam a dose para 80 mg/m², recomenda-se uma primeira redução da dose para 50 mg/m² e uma segunda redução da dose para 40 mg/m². Os doentes que requeiram mais reduções da dose devem descontinuar o tratamento.

Nos doentes que se saiba serem homozigóticos para UGT1A1*28 e que não apresentam toxicidade relacionada com fármacos durante o primeiro ciclo da terapêutica (dose reduzida de 60 mg/m²), a dose de ONIVYDE pode ser aumentada para uma dose total de 80 mg/m² em ciclos subsequentes com base na tolerância individual do doente.

Tabela 1: Modificações recomendadas da dose de ONIVYDE+5-FU/LV para toxicidades de grau 3-4 em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28

<i>Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE v 4.0¹ do NCI</i>	Ajuste de ONIVYDE/5-FU (em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
Toxicidades hematológicas		
<u>Neutropenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número absoluto de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$	
<u>Grau 3 ou Grau 4 (< 1000/mm³) ou Febre neutropénica</u>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 60 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²).
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²).
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$ As modificações da dose devido a leucopenia e trombocitopenia são baseadas na classificação de toxicidade do NCI e são idênticas às recomendadas acima para neutropenia.	
Toxicidades não hematológicas²:		
<u>Diarreia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
<i>Grau 2</i>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	

<i>Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE v 4.0¹ do NCI</i>	Ajuste de ONIVYDE/5-FU (em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
<i>Grau 3 ou 4</i>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 60 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Náuseas/vômitos</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até as náuseas/vômitos baixarem para ≤ grau 1 ou para o nível verificado antes do início da terapêutica	
<i>Grau 3 ou 4 (apesar de terapêutica antiemética)</i>	<i>Primeira ocorrência</i>	Otimizar a terapêutica antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE para 60 mg/m ²
	<i>Segunda ocorrência</i>	Otimizar a terapêutica antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE para 50 mg/m ²
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Toxicidades hepáticas, renais, respiratórias ou outras²</u> <i>Grau 3 ou 4</i>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a reação adversa baixar para ≤ grau 1	
	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 60 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento	
Reacção anafilática	<i>Primeira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE v 4.0 do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão 4.0 do National Cancer Institute (Instituto Nacional do Cancro dos EUA)

² Exclui astenia e anorexia; a astenia e a anorexia de grau 3 não exigem um ajuste da dose.

Tabela 2: Modificações recomendadas da dose de ONIVYDE +5-FU/LV para toxicidades de grau 3-4 em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28

<i>Grau de toxicidade (valor com os CTCAE v 4.0¹ do NCI</i>	Ajuste de ONIVYDE/5-FU (em doentes homozigóticos para UGT1A1*28) sem aumento prévio para 80 mg/m²)	
Reações adversas² Grau 3 ou 4	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até o acontecimento adverso baixar para ≤ grau 1	
	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 50 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU assim como indicado na Tabela 1
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE para 40 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU assim como indicado na Tabela 1
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE v 4.0 do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão 4.0 do National Cancer Institute (Instituto Nacional do Cancro dos EUA)

² Exclui astenia e anorexia; a astenia e a anorexia de grau 3 não exigem um ajuste da dose.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo dedicado ao compromisso hepático com ONIVYDE. A utilização de ONIVYDE deve ser evitada em doentes com um nível de bilirrubina > 2,0 mg/dl ou de aspartataminotransferase (AST) e alaninaminotransferase (ALT) > 2,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou > 5 vezes o LSN em caso de presença de metástases hepáticas (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não foi realizado um estudo dedicado ao compromisso renal com ONIVYDE. Não é recomendado um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). A utilização de ONIVYDE não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min).

Idosos

Quarenta e um por cento (41%) dos doentes tratados com ONIVYDE no âmbito do programa clínico tinham ≥ 65 anos de idade. não é recomendado um ajuste da dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ONIVYDE em crianças e adolescentes com ≤ 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

ONIVYDE é administrado por via intravenosa. O concentrado tem de ser diluído antes da administração e administrado numa única perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos. Para mais pormenores, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

ONIVYDE é um medicamento citotóxico. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção ao manusear ou administrar ONIVYDE. As profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE.

4.3 Contraindicações

Antecedentes de hipersensibilidade grave ao irinotecano ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

ONIVYDE é uma formulação lipossómica de irinotecano com propriedades farmacocinéticas diferentes do irinotecano não lipossómico. A concentração da dose e a dosagem são diferentes em comparação com os irinotecanos não lipossómicos.

ONIVYDE não é equivalente a outras formulações não-lipossómicas de irinotecano, não devendo ser utilizado de forma intermutável com estas formulações.

No número limitado de doentes com exposição prévia ao irinotecano não lipossómico, não foi demonstrado qualquer benefício de ONIVYDE.

Mielossupressão/neutropenia

Recomenda-se a monitorização por hemograma completo durante o tratamento com ONIVYDE. Os doentes devem estar cientes do risco de neutropenia e da relevância da febre. O tempo mediano para atingir o nadir para neutropenia \geq grau 3 é de 23 dias (intervalo de 8-104) após a primeira dose do tratamento com ONIVYDE. A neutropenia febril (temperatura corporal > 38 °C e número de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) deve ser tratada com urgência em meio hospitalar com antibióticos de largo espectro administrados por via intravenosa. O tratamento com ONIVYDE deve ser suspenso se ocorrer febre neutropénica ou se o número absoluto de neutrófilos cair abaixo de 1500/mm³. Foi observada sepsia acompanhada de febre neutropénica e choque séptico consequente com resultado fatal em doentes com adenocarcinoma pancreático metastático tratados com ONIVYDE.

Nos doentes que sofreram acontecimentos hematológicos graves, é recomendada uma redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver secção 4.2). Os doentes com insuficiência da medula óssea grave não devem ser tratados com ONIVYDE.

Antecedentes de radiação abdominal prévia aumentam o risco de neutropenia grave e neutropenia febril após o tratamento com ONIVYDE. Recomenda-se uma monitorização atenta do hemograma, devendo ser ponderada a utilização de fatores de crescimento mieloide para doentes com antecedentes de radiação abdominal. É necessária prudência no que diz respeito aos doentes que recebem ONIVYDE concomitantemente com irradiação.

Os doentes com deficiência da glucuronidação da bilirrubina, tal como sucede na síndrome de Gilbert, podem apresentar um maior risco de mielossupressão ao receber a terapêutica com ONIVYDE.

Em comparação com os doentes caucasianos, os doentes asiáticos apresentam um maior risco de neutropenia grave e febril após o tratamento com ONIVYDE+5-FU/LV (ver secções 4.8 e 5.2).

Efeitos imunossupressores e vacinas

A administração de vacinas com vírus vivos ou vivos atenuados em doentes imunocomprometidos por medicamentos de quimioterapia, incluindo ONIVYDE, pode resultar em infeções graves ou fatais; consequentemente, a vacinação com uma vacina viva deve ser evitada. As vacinas com vírus mortos ou inativados podem ser administradas; no entanto, a resposta a estas vacinas pode apresentar-se diminuída.

Interações com indutores fortes da CYP3A4

ONIVYDE não deve ser administrado com indutores fortes da enzima CYP3A4 como, por exemplo, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina), rifampicina, rifabutina e hipericão, a não ser que não existam alternativas terapêuticas. A dose inicial adequada para os doentes que tomam estes anticonvulsivantes ou outros indutores fortes não foi definida. Deverá ser ponderada a substituição por terapêuticas sem indução enzimática pelo menos 2 semanas antes do início da terapêutica com ONIVYDE (ver secção 4.5).

Interações com inibidores fortes da CYP3A4 ou inibidores fortes da UGT1A1

ONIVYDE não deve ser administrado em conjunto com inibidores fortes da enzima CYP3A4 (p. ex., sumo de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). A terapêutica com inibidores fortes da CYP3A4 deve ser descontinuada pelo menos 1 semana antes do início da terapêutica com ONIVYDE.

ONIVYDE não deve ser administrado com inibidores fortes da UGT1A (p. ex., atazanavir, gemfibrozil, indinavir), a não ser que não existam alternativas terapêuticas.

Diarreia

A diarreia pode ocorrer precocemente (no espaço de ≤ 24 horas após o início da terapêutica com ONIVYDE) ou tardiamente (> 24 horas) (ver secção 4.8).

Deve ponderar-se a realização de tratamento profilático ou terapêutico com atropina em doentes com diarreia precoce, se não for contraindicado. Os doentes devem ser informados do risco de diarreia tardia, a qual pode ser debilitante e, em casos raros, potencialmente fatal, visto que as fezes persistentemente soltas ou aguadas podem resultar em desidratação, desequilíbrio eletrolítico, colite, ulceração gastrointestinal (GI), infeção ou sepsia.

Assim que ocorrer a primeira evacuação de fezes líquidas, o doente deve começar a beber grandes volumes de bebidas com eletrólitos. Os doentes devem ter ao seu dispor loperamida (ou equivalente) para iniciar o tratamento de diarreia tardia. A loperamida deve ser iniciada na primeira ocorrência de fezes mal formadas ou soltas ou no início da ocorrência de evacuações mais frequentes do que o normal. A loperamida deve ser administrada até o doente não ter diarreia durante, pelo menos, 12 horas.

Se a diarreia persistir enquanto o doente estiver a tomar loperamida durante mais de 24 horas, deve ponderar-se uma terapêutica antibiótica suplementar (p. ex., fluoroquinolona durante 7 dias) por via oral. A loperamida não deve ser utilizada durante mais de 48 horas consecutivas devido ao risco de íleo paralítico. Se a diarreia persistir durante mais de 48 horas, deve-se interromper a administração de loperamida, monitorizar e repor os fluidos e eletrólitos e continuar a terapêutica antibiótica suplementar até à resolução dos sintomas associados.

O tratamento com ONIVYDE deve ser adiado até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento). ONIVYDE não pode ser administrado a doentes com obstrução intestinal e doença intestinal inflamatória crónica até esta condição estar resolvida.

Após diarreia de grau 3 ou 4, a dose subsequente de ONIVYDE deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Reações colinérgicas

A diarreia precoce pode ser acompanhada por sintomas colinérgicos como, por exemplo, rinite, salivação aumentada, afrontamento, diaforese, bradicardia, miose e hiperperistaltismo. Deve ser administrada atropina no caso de surgirem sintomas colinérgicos.

Reações agudas à perfusão e reações relacionadas

Foram notificadas reações à perfusão em doentes que receberam tratamento com ONIVYDE, consistindo principalmente em erupção cutânea, urticária, edema periorbitário ou prurido. Os acontecimentos novos (todos de grau 1 ou grau 2) ocorreram geralmente no início do tratamento com ONIVYDE e apenas 2 em cada 10 doentes apresentaram acontecimentos após a quinta dose. Podem

ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo reação aguda à perfusão. A terapêutica com ONIVYDE deve ser descontinuada caso ocorram reações de hipersensibilidade graves.

Procedimento de Whipple prévio

Os doentes previamente submetidos a um procedimento de Whipple apresentam um maior risco de infeções graves após a terapêutica com ONIVYDE em combinação com 5-FU e leucovorina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de infeção.

Toxicidade pulmonar

Foram notificados acontecimentos semelhantes a doença pulmonar intersticial (DPI) com resultado fatal em doentes que recebiam irinotecano não lipossómico. Não foram notificados quaisquer acontecimentos semelhantes a DPI nos estudos clínicos com ONIVYDE. Os fatores de risco incluem doença pulmonar pré-existente, utilização de medicamentos pneumotóxicos, fatores estimuladores de colónias ou antecedentes de radioterapia. Os doentes com fatores de risco devem ser monitorizados atentamente para detetar sintomas respiratórios antes e durante a terapêutica com ONIVYDE. Foi observado um padrão reticulonodular em radiografias torácicas numa pequena percentagem dos doentes que participaram num estudo clínico com irinotecano. O aparecimento ou a progressão de dispneia, tosse e febre devem levar à suspensão imediata do tratamento com ONIVYDE, até se proceder a uma avaliação de diagnóstico. ONIVYDE deve ser descontinuado em doentes com um diagnóstico confirmado de DPI.

Compromisso hepático

Os doentes com hiperbilirrubinemia apresentaram maiores concentrações de SN-38 total (ver secção 5.2) e, por este motivo, estão sujeitos a um maior risco de neutropenia. Devem ser efetuados hemogramas completos regulares em doentes com bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. É necessário prudência no que diz respeito aos doentes com compromisso hepático (bilirrubina > 2 vezes o limite superior dos valores normais; transaminases > 5 vezes o limite superior dos valores normais). É necessário prudência ao administrar ONIVYDE em combinação com outros medicamentos hepatotóxicos, sobretudo em doentes com compromisso hepático pré-existente.

Compromisso renal

A utilização de ONIVYDE em doentes com compromisso renal significativo não foi estabelecida (ver secção 5.2).

Doentes com peso baixo (índice de massa corporal < 18,5 kg/m²)

No estudo clínico que avaliou ONIVYDE+5-FU/LV, 5 de 8 doentes com peso baixo apresentaram reações adversas de Grau 3 ou 4, sobretudo mielossupressão, e foi necessário modificar a dose para 7 dos 8 doentes, p. ex., adiamento da dose, redução da dose ou descontinuação da dose. Deve ter-se especial atenção na utilização de ONIVYDE em doentes com índice de massa corporal <18,5 kg/m².

Excipientes

Cada ml de ONIVYDE contém 0,144 mmol (3,31 mg) de sódio. Este fator deve ser tido em consideração por doentes que se encontrem a cumprir uma dieta com controlo da ingestão de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As informações acerca de interações medicamentosas com ONIVYDE são baseadas na literatura científica publicada relativa ao irinotecano não lipossómico.

Interações que afetam a utilização de ONIVYDE

Indutores fortes da CYP3A4

Os doentes que recebem irinotecano não lipossómico em simultâneo com os anticonvulsivantes indutores da enzima CYP3A4 fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina apresentam uma redução substancial da exposição ao irinotecano (redução da AUC em 12% com hipericão, 57%-79% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina) e ao SN-38 (redução da AUC em 42% com hipericão, 36%-92% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina) Consequentemente, a coadministração de ONIVYDE com indutores da CYP3A4 pode reduzir a exposição sistémica de ONIVYDE.

Inibidores fortes da CYP3A4 e da UGT1A1

Os doentes que recebem irinotecano não lipossómico em simultâneo com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4 e da UGT1A1, apresentam um aumento de 109% da exposição a SN-38. Consequentemente, a coadministração de ONIVYDE com outros inibidores da CYP3A4 (p. ex., sumo de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) pode aumentar a exposição sistémica de ONIVYDE. Com base na interação medicamentosa entre o irinotecano não lipossómico e o cetoconazol, a coadministração de ONIVYDE com outros inibidores da UGT1A1 (p. ex., atazanavir, gemfibrozil, indinavir) pode também aumentar a exposição sistémica de ONIVYDE.

A coadministração de ONIVYDE+5-FU/LV não altera a farmacocinética de ONIVYDE com base na análise farmacocinética populacional.

Não é conhecida qualquer interação entre ONIVYDE (irinotecano lipossómico) e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com ONIVYDE e durante 1 mês após o tratamento. Os homens devem utilizar preservativos durante o tratamento com ONIVYDE e durante 4 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de ONIVYDE em mulheres grávidas. ONIVYDE pode ser nocivo para o feto quando administrado a mulheres grávidas, uma vez que o componente principal, irinotecano, demonstrou ser embriotóxico e teratogénico em animais (ver secção 5.3).

Consequentemente, com base nos resultados dos estudos em animais e no mecanismo de ação do irinotecano, ONIVYDE não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto quando estritamente necessário. Se ONIVYDE for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante a terapêutica, a doente deve ser informada acerca do potencial efeito nocivo para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se ONIVYDE ou os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Devido à possibilidade de reações adversas graves ao ONIVYDE em lactentes, ONIVYDE é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3). As doentes não devem amamentar até um mês depois da última dose.

Fertilidade

Não existem dados acerca do impacto de ONIVYDE na fertilidade humana. O irinotecano não lipossómico demonstrou causar atrofia dos órgãos reprodutores masculinos e femininos após várias doses diárias de irinotecano em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ONIVYDE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Durante o tratamento, os doentes devem ser cautelosos ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas seguintes, que se considera ser possível ou provável que estejam relacionadas com a administração de ONIVYDE, foram notificadas em 264 doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas, dos quais 147 receberam ONIVYDE em monoterapia (120 mg/m²) e 117 receberam ONIVYDE (80 mg/m²) combinado com 5-FU/LV.

As reações adversas mais frequentes (incidência ≥ 20%) com ONIVYDE+5FU/LV foram: diarreia, náuseas, vômitos, apetite diminuído, neutropenia, fadiga, astenia, anemia, estomatite e pirexia. As reações adversas graves mais frequentes (≥ 2%) na terapêutica com ONIVYDE foram diarreia, vômitos, neutropenia febril, náuseas, pirexia, sepsia, desidratação, choque séptico, pneumonia, insuficiência renal aguda e trombocitopenia.

As frequências de reações adversas que resultaram na descontinuação permanente do tratamento foram de 11% para o braço de ONIVYDE+5-FU/LV e 12% para o braço da monoterapia.

As reações adversas notificadas mais frequentemente e que resultaram na descontinuação do tratamento foram infeção e diarreia no braço de ONIVYDE+5-FU/LV e vômitos e diarreia no braço da monoterapia.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas que podem ocorrer durante o tratamento com ONIVYDE estão resumidas abaixo e são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por categoria de frequência (Tabela 3). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As categorias de frequência utilizadas para reações adversas são: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100) e raros (≥1/10.000, <1/1.000)**.

Tabela 3: Reações adversas notificadas com a terapêutica com ONIVYDE no estudo clínico NAPOLI-1

Classe de sistemas de órgãos MedDRA*	Frequência da reação adversa**
Infeções e infestações	<i>Frequentes:</i> choque séptico, sepsia, pneumonia, neutropenia febril, gastroenterite, candidíase oral <i>Pouco frequentes:</i> septicemia biliar
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Muito frequentes:</i> neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia <i>Frequentes:</i> linfopenia
Doenças do sistema imunitário	<i>Pouco frequentes:</i> <i>hipersensibilidade</i>
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Muito frequentes:</i> hipocaliemia, hipomagnesemia, desidratação, apetite diminuído <i>Frequentes:</i> hipoglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Frequentes:</i> insónia

Classe de sistemas de órgãos MedDRA*	Frequência da reação adversa**
Doenças do sistema nervoso	<i>Muito frequentes:</i> tonturas <i>Frequentes:</i> síndrome colinérgica; disgeusia
Cardiopatias	<i>Frequentes:</i> hipotensão
Vasculopatias	<i>Frequentes:</i> embolia pulmonar, embolia, trombose venosa profunda <i>Pouco frequentes:</i> trombose
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Frequentes:</i> dispneia, disfonia <i>Pouco frequentes:</i> hipoxia
Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes:</i> diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, estomatite <i>Frequentes:</i> colite, hemorroidas <i>Pouco frequentes:</i> esofagite, proctite
Afeções hepatobiliares	<i>Frequentes:</i> hipoalbuminemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	<i>Muito frequentes:</i> alopecia <i>Pouco frequentes:</i> erupção maculopapulosa, descoloração das unhas
Doenças renais e urinárias	<i>Frequentes:</i> insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes:</i> pirexia, edema periférico, inflamação das mucosas, fadiga, astenia <i>Frequentes:</i> reação relacionada com a perfusão, edema
Exames complementares de diagnóstico	<i>Muito frequentes:</i> diminuição do peso <i>Frequentes:</i> bilirrubina aumentada, alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, relação internacional normalizada aumentada

* MedDRA versão 14.1

** As ocorrências raras não podem ser estimadas com base no estudo NAPOLI-1 devido à dimensão reduzida da amostra

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas seguintes foram observadas no estudo clínico NAPOLI-1:

Mielossupressão

A mielossupressão (neutropenia/leucopenia, trombocitopenia e anemia) foi mais frequente no braço ONIVYDE+5-FU/LV em comparação com o braço de controlo 5-FU/LV.

Neutropenia/leucopenia

Neutropenia/leucopenia representou a toxicidade hematológica importante de maior destaque. Foi notificada neutropenia de grau 3 ou superior mais frequentemente nos doentes tratados com ONIVYDE+5-FU/LV (27,4%) em comparação com os doentes tratados com 5-FU/LV (1,5%). Foi notificada febre neutropénica/sepsia mais frequentemente no braço combinado ONIVYDE+5-FU/LV [em 4 doentes (3,4%)] em comparação com o braço de controlo 5-FU/LV [em 1 doente (0,7%)].

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia de grau 3 ou superior em 2,6% dos doentes tratados com ONIVYDE+5-FU/LV e em 0% dos doentes tratados com 5-FU/LV.

Anemia

exposição ao seu metabolito ativo SN-38 nos doentes asiáticos, em comparação com os doentes caucasianos.

Doentes com compromisso hepático

Em estudos clínicos do irinotecano não lipossômico administrado num regime de doses semanais, os doentes com níveis ligeiramente elevados da bilirrubina sérica total no início do estudo (1,0 a 2,0 mg/dl) apresentaram uma probabilidade significativamente maior de neutropenia de grau 3 ou grau 4 no primeiro ciclo, em comparação com os doentes com níveis de bilirrubina menores que 1,0 mg/dl.

Doentes com procedimento de Whipple prévio

No estudo clínico que avaliou ONIVYDE+5-FU/LV, os doentes previamente submetidos a um procedimento de Whipple apresentaram um maior risco de infeções graves após o tratamento com ONIVYDE+5-FU/LV [9 de 29 (30%)] em comparação com os doentes não submetidos previamente a um procedimento de Whipple [11 de 88 (12,5%)].

Doentes com alelo UGT1A1

Os indivíduos homozigóticos 7/7 para o alelo UGT1A1*28 apresentam um maior risco de neutropenia devido ao irinotecano não lipossômico. No estudo clínico que avaliou ONIVYDE+5-FU/LV, a frequência de neutropenia \geq grau 3 nestes doentes [2 de 7 (28,6%)] foi semelhante à frequência em doentes não homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 que receberam uma dose inicial de ONIVYDE de 80 mg/m² [30 de 110 (27,3%)] (ver secção 5.1).

Doentes com peso baixo (índice de massa corporal < 18,5 kg/m²)

No estudo clínico que avaliou ONIVYDE+5-FU/LV, 5 de 8 doentes com peso baixo apresentaram uma reação adversa de grau 3 ou 4, sobretudo mielossupressão, e foi necessário modificar a dose para 7 dos 8 doentes, p. ex., adiamento da dose, redução da dose ou descontinuação da dose (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos, ONIVYDE foi administrado em doses até 240 mg/m² a doentes com diversos cancros. As reações adversas nestes doentes foram semelhantes às notificadas com a dose e o regime recomendados.

Foram notificados casos de sobredosagem com irinotecano não lipossômico administrado em doses com aproximadamente o dobro da dose terapêutica de irinotecano recomendada, as quais podem ser fatais. As reações adversas notificadas mais relevantes são neutropenia grave e diarreia grave.

Não é conhecido qualquer antídoto para a sobredosagem com ONIVYDE. Devem ser aplicados todos os cuidados de apoio para evitar a desidratação resultante da diarreia e para tratar quaisquer complicações infecciosas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX19

Mecanismo de ação

A substância ativa de ONIVYDE é irinotecano (inibidor da topoisomerase I) encapsulado numa vesícula ou lipossoma de camada lipídica dupla.

Irinotecano é um derivado da camptotecina. As camptotecinas atuam como inibidores específicos da enzima topoisomerase I do ADN. O irinotecano e o respetivo metabolito ativo, SN-38, ligam-se de forma reversível ao complexo topoisomerase I-ADN e induzem lesões no ADN de cadeia simples, bloqueando a bifurcação de replicação do ADN, e são responsáveis pela citotoxicidade. O irinotecano é metabolizado em SN-38 pela carboxilesterase. O SN-38 é aproximadamente 1.000 vezes mais potente que o irinotecano como inibidor da topoisomerase I purificada a partir de linhagens celulares tumorais humanas e de roedores.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos modelos animais, ONIVYDE demonstrou expandir os níveis de irinotecano no plasma e prolongar a exposição ao metabolito ativo, SN-38, no local do tumor.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínicas de ONIVYDE foram investigadas num ensaio clínico multinacional, aleatorizado, sem ocultação e controlado (NAPOLI-1) que testou dois regimes de tratamento para doentes com adenocarcinoma pancreático metastático com progressão da doença documentada após terapêutica com gemcitabina ou incluindo gemcitabina. O ensaio foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança clínicas da monoterapia com ONIVYDE ou ONIVYDE+5-FU/LV em comparação com um braço de controlo ativo com 5-FU/LV.

Os doentes aleatorizados para o braço de ONIVYDE+5-FU/LV receberam ONIVYDE a 80 mg/m² numa perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos, seguido de LV 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrados de 2 em 2 semanas. Os doentes homocigóticos para o alelo UGT1A1*28 receberam uma dose inicial menor de ONIVYDE (ver secção 4.2). Os doentes aleatorizados para o braço 5-FU/LV receberam leucovorina 200 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguida de 5-FU 2.000 mg/m² por via intravenosa ao longo de 24 horas, administrados nos dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 6 semanas. Os doentes aleatorizados para monoterapia com ONIVYDE receberam 120 mg/m² numa perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos de 3 em 3 semanas.

Os critérios principais de elegibilidade para doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas no estudo clínico NAPOLI-1 foram Índice de Desempenho de Karnofsky (KPS) ≥ 70 , nível de bilirrubina normal, níveis de transaminase $\leq 2,5$ vezes o LSN ou ≤ 5 vezes o LSN para doentes com metástases hepáticas e albumina $\geq 3,0$ g/dl.

No total, 417 doentes foram aleatorizados para o braço de ONIVYDE+5-FU/LV (N=117), para o braço de monoterapia com ONIVYDE (N=151) e para o braço de 5-FU/LV (N=149). A demografia dos doentes e as características da doença no início do estudo foram bem equilibradas entre os braços do ensaio.

Na população com intenção de tratar (todos os aleatorizados), a idade mediana foi de 63 anos (intervalo 31-87 anos), 57 % eram do sexo masculino, 61% de etnia branca e 33% de etnia asiática. O nível de albumina médio no início do estudo era de 3,6 g/dl e o KPS no início do estudo era de 90-100 em 55% dos doentes. As características da doença incluíram 68% de doentes com metástases hepáticas e 31% com metástases pulmonares; 12% dos doentes não tinham antecedentes de linhas de terapêutica metastática, 56% dos doentes tinham antecedentes de 1 linha de terapêutica metastática, 32% dos doentes tinham antecedentes de 2 ou mais linhas de terapêutica metastática.

Os doentes receberam tratamento até ocorrer progressão da doença ou um nível de toxicidade inaceitável. O parâmetro principal de resultado era a Sobrevivência Global (OS). Os parâmetros de resultado adicionais incluíam a sobrevivência livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR). Os resultados são apresentados na Tabela 4. A sobrevivência global encontra-se ilustrada na Figura 1.

Tabela 4 Resultados da eficácia no estudo clínico NAPOLI-1

	ONIVYDE+5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sobrevivência global¹		
Número de mortes, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS mediana (meses)	6,1	4,2
(IC de 95%)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Taxa de risco (IC de 95%) ³	0,67 (0,49-0,92)	
valor p ⁴	0,0122	
Sobrevivência livre de progressão^{1,2}		
Morte ou progressão, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS mediana (meses)	3,1	1,5
(IC de 95%)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Taxa de risco (IC de 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
valor p ⁴	0,0001	
Taxa de resposta objetiva²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
IC de 95% da taxa ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Diferença na taxa (IC de 95%) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
valor p ⁶	< 0,0001	

¹ A mediana corresponde à estimativa de Kaplan-Meier do tempo de sobrevivência mediano

² De acordo com as normas orientadoras RECIST, v 1.1.

³ Análise do modelo de Cox

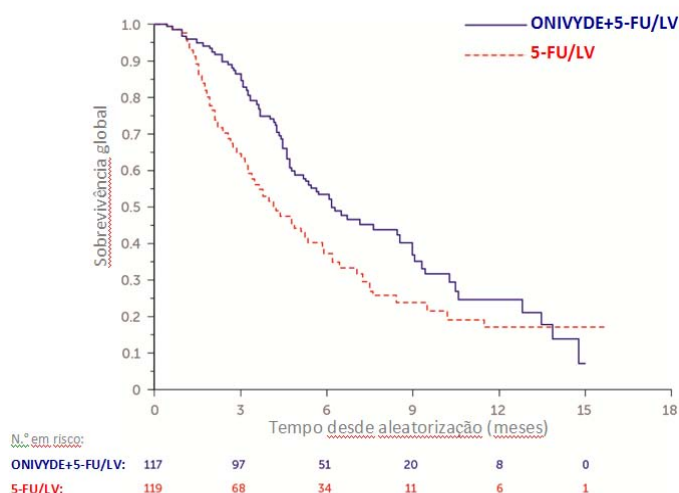
⁴ Teste log-rank não estratificado

⁵ Com base na aproximação da Normal

⁶ Teste exato de Fisher

Abreviaturas: 5-FU/LV=5-fluorouracilo/leucovorina; IC=intervalo de confiança

Figura 1 Sobrevivência global



No número limitado de doentes com exposição prévia ao irinotecano não lipossômico, não foi demonstrado qualquer benefício de ONIVYDE.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ONIVYDE em todos os subgrupos da população pediátrica relativamente ao tratamento do adenocarcinoma do pâncreas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A encapsulação lipossômica do irinotecano prolonga a circulação e limita a distribuição relativamente ao irinotecano não lipossômico.

A farmacocinética plasmática do irinotecano total e SN-38 total foi avaliada em doentes com cancro que receberam ONIVYDE, em monoterapia ou integrado em quimioterapia combinada, com doses entre 60 e 180 mg/m². Os parâmetros farmacocinéticos dos analitos totais irinotecano e SN-38, após administração de ONIVYDE 80 mg/m², são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resumo para irinotecano total e SN-38 total médios (\pm desvio padrão)

Analito	Parâmetros FC	Unidade	ONIVYDE Méd. geom. (IC de 95%)80 mg/m ² $2^{(n=353)}$ ^{a,b}	Média de irinotecano não lipossômico (SD) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Irinotecano total	AUC	h ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{máx}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Depuração (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} efetivo	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)

Analito	Parâmetros FC	Unidade	ONIVYDE Méd. geom. (IC de 95%) 80 mg/m ² 2 ⁽ⁿ⁼³⁵³⁾ a ^b	Média de irinotecano não lipossômico (SD) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Total SN-38	AUC	h ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{máx}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} efetivo	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD= desvio padrão

AUC= área sob a curva da concentração no plasma (extrapolado até ao infinito para ONIVYDE e AUC24h para o irinotecano não lipossômico)

C_{máx}= concentração máxima no plasma

t_{1/2} efetivo= semividas efetivas

^aOs valores são estimados a partir da análise FC populacional

^bN=353 refere-se a todos os indivíduos incluídos na análise FC populacional

^cOs valores são obtidos a partir de dados publicados [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distribuição

A medição direta do irinotecano lipossômico demonstra que 95% do irinotecano permanece encapsulado no lipossoma durante a circulação. O irinotecano não lipossômico apresenta um grande volume de distribuição (138 l/m²). O volume de distribuição de ONIVYDE 80 mg/m² foi de 2,6 l/m², o que sugere que ONIVYDE está em grande parte restrito ao fluido vascular.

A ligação de ONIVYDE a proteínas plasmáticas é desprezível (< 0,44% do irinotecano total em ONIVYDE). A ligação do irinotecano não lipossômico a proteínas plasmáticas é moderada (30% a 68%) e o SN-38 apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%).

Biotransformação

O irinotecano libertado da encapsulação lipossômica segue uma via metabólica semelhante à notificada com o irinotecano não lipossômico.

A conversão metabólica do irinotecano para o metabolito ativo SN-38 é mediada por enzimas carboxilesterase. *Estudos in vitro* indicam que o irinotecano, SN-38 e um outro metabolito, ácido aminopentano carboxílico (APC), não inibem as isoenzimas do citocromo P-450. Subsequentemente, o SN-38 é conjugado predominantemente pela enzima UDP-glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1) para formar um metabolito de glucuronido. A atividade da UGT1A1 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que resultam numa atividade enzimática reduzida, p. ex., o polimorfismo UGT1A1*28. Na análise farmacocinética populacional em doentes com ONIVYDE, utilizando os resultados de um subconjunto com teste genotípico UGT1A1*28 para o qual a análise foi ajustada em função da menor dose administrada a doentes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28, os doentes homozigóticos (N=14) e não homozigóticos (N=244) para este alelo apresentaram concentrações médias no estado de equilíbrio de SN-38 total de 1,06 e 0,95 ng/ml, respetivamente.

Eliminação

A eliminação de ONIVYDE e do irinotecano não lipossômico não está totalmente descrita para o ser humano.

A excreção urinária de irinotecano não lipossômico é de 11% a 20%, <1% para SN-38 e 3% para SN-38 glucuronido. A excreção biliar e urinária acumulada do irinotecano e respetivos metabolitos (SN-38 e SN-38 glucuronido) ao longo de um período de 48 horas, após a administração de irinotecano em dois doentes, apresentou-se aproximadamente no intervalo entre 25% (100 mg/m²) e 50% (300 mg/m²).

Compromisso renal

Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado em doentes com compromisso renal. Numa análise farmacocinética populacional, a presença de compromisso renal ligeiro a moderado não teve efeito na exposição de SN-38 total após ajustamento em função da BSA. A análise incluiu 68 doentes com compromisso renal moderado (CLcr 30-59 ml/min), 147 doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr 60-89 ml/min) e 135 doentes com função renal normal (CLcr > 90 ml/min). Os dados sobre doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min) foram insuficientes para avaliar o seu efeito na farmacocinética (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado em doentes com compromisso hepático. Numa análise farmacocinética populacional, os doentes com concentrações de bilirrubina total no início do estudo de 1-2 mg/dl (n=19) apresentaram concentrações médias no estado de equilíbrio para SN-38 total aumentadas em 37% (0,98 [IC de 95%: 0,94-1,02] e 1,29 [IC de 95%: 1,11-1,5] ng/ml, respetivamente) em comparação com os doentes com concentrações de bilirrubina no início do estudo de < 1 mg/dl (n=329); no entanto, não se observou um efeito das concentrações elevadas de ALT/AST sobre as concentrações de SN-38 total. Não existem dados disponíveis relativos a doentes com bilirrubina total maior que 2 vezes o LSN.

Outras populações especiais

Idade e sexo

A análise farmacocinética populacional em doentes com 28 a 87 anos de idade, dos quais 11% tinham ≥75 anos, sugere que a idade não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao irinotecano e SN-38.

A análise farmacocinética populacional em 196 doentes do sexo masculino e 157 doentes do sexo feminino sugere que o sexo não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao irinotecano e SN-38, após ajustamento em função da área superficial do corpo (BSA).

Etnia

A análise farmacocinética populacional sugere que os doentes asiáticos apresentam uma concentração média em estado de equilíbrio do irinotecano total 56% menor (3,93 [IC de 95%: 3,68-4,2] e 1,74 [IC de 95%: 1,58-1,93] mg/l, respetivamente) e uma concentração média em estado de equilíbrio do SN-38 total 8% maior (0,97 [IC de 95%: 0,92-1,03] e 1,05 [IC de 95%: 0,98-1,11] ng/ml, respetivamente) em comparação com os doentes caucasianos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Numa análise agrupada de 353 doentes, uma maior $C_{m\acute{a}x}$ de SN-38 no plasma foi associada a uma maior probabilidade de ocorrência de neutropenia e uma maior $C_{m\acute{a}x}$ de irinotecano total no plasma foi associada a uma maior probabilidade de ocorrência de diarreia.

No ensaio clínico para demonstração da eficácia de ONIVYDE, maiores exposições no plasma de irinotecano e SN-38 total para doentes no braço de tratamento ONIVYDE+5-FU/LV foram associadas a OS e PFS mais longos, assim como a uma maior ORR (taxa de resposta objetiva).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos da toxicidade com dose única e repetida em ratinhos, ratos e cães, os órgãos alvo da toxicidade foram o trato gastrointestinal e o sistema hematológico. A gravidade dos efeitos mostrou-se relacionada com a dose e reversível. O nível sem efeito adverso observado (NOAEL) em ratos e cães após a perfusão intravenosa de ONIVYDE ao longo de 90 minutos, de 3 em 3 semanas durante 18 semanas, foi 180 mg/m², pelo menos.

Em estudos farmacológicos da segurança com cães, ONIVYDE não teve efeito sobre parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, eletrocardiográficos ou respiratórios com doses até 21 mg/kg

(420 mg/m²). Não foram observados indícios de toxicidade relacionada com o SNC nos estudos de toxicidade com dose repetida em ratos.

Potencial genotóxico e carcinogénico

Não foram realizados estudos da genotoxicidade com ONIVYDE. O irinotecano não lipossómico e SN-38 mostraram-se genotóxicos *in vitro* no teste de aberração cromossómica em células CHO, assim como no teste de micronúcleo *in vivo* em ratinhos. No entanto, noutros estudos com irinotecano, estes fármacos não mostraram qualquer potencial mutagénico de acordo com o teste de Ames.

Não foram realizados estudos da carcinogenicidade com ONIVYDE. Relativamente ao irinotecano não lipossómico, em ratos tratados uma vez por semana durante 13 semanas com a dose máxima de 150 mg/m², não foram observados tumores relacionados com o tratamento 91 semanas após o final do tratamento. Nestas condições, observou-se uma tendência linear significativa na relação entre a dose e a incidência combinada de pólipos do estroma do endométrio e sarcomas do estroma do endométrio. Devido ao seu mecanismo de ação, o irinotecano é considerado potencialmente carcinogénico.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos da toxicidade para a reprodução e desenvolvimento com ONIVYDE. O irinotecano não lipossómico foi teratogénico em ratos e coelhos com doses abaixo da dose terapêutica para o ser humano. Nos ratos, os filhotes de animais tratados apresentaram uma redução da fertilidade quando também exibiam anomalias externas. Isto não foi observado em filhotes morfológicamente normais. Observou-se uma diminuição do peso da placenta durante a gravidez nos ratos e, nos filhotes, uma diminuição da viabilidade fetal e aumento de anomalias comportamentais. O irinotecano não lipossómico provocou atrofia dos órgãos reprodutores masculinos nos ratos e nos cães após várias doses diárias de 20 mg/kg e 0,4 mg/kg, respetivamente. Estes efeitos mostraram-se reversíveis após a cessação do tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lípidos formadores de lipossomas

1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE)

Outros excipientes

Octassulfato de sacarose

Ácido 2- [4- (2-Hidroxietil)piperazina-1-il] etanossulfónico (tampão HEPES)

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

ONIVYDE não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco não aberto

30 meses.

Após a diluição

A estabilidade química e física da solução para perfusão diluída foi demonstrada a 15 – 25°C durante um prazo máximo de 6 horas ou no frigorífico (2°C–8°C) durante um prazo máximo de 24 horas. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha de clorobutilo cinzento e selo de alumínio com uma cápsula destacável, contendo 10 ml de concentrado.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ONIVYDE é um medicamento citotóxico e deve ser manuseado com cuidado. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção ao manusear ou administrar ONIVYDE. Se a solução entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada imediata e exaustivamente com água e sabão. Se a solução entrar em contacto com membranas mucosas, estas devem ser lavadas exaustivamente com água. Devido à natureza citotóxica do medicamento, as profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE.

Preparação da solução e administração

ONIVYDE é fornecido como uma dispersão lipossómica estéril a uma concentração de 5 mg/ml e tem de ser diluído antes da administração. Dilua com solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma solução da dose adequada de ONIVYDE, diluída num volume final de 500 ml. Inverta a solução diluída suavemente para homogeneizar. A solução diluída é transparente a ligeiramente branca ou ligeiramente opalescente e não apresenta partículas visíveis.

ONIVYDE deve ser administrado antes da LV seguida por 5-FU. ONIVYDE não pode ser administrado como uma injeção de bólus ou como solução não diluída.

Tem de ser utilizada uma técnica asséptica durante a preparação da perfusão. ONIVYDE destina-se a uma única utilização.

Deve ter-se cuidado para evitar extravasão e o local de perfusão deve ser monitorizado quanto a sinais de inflamação. Em caso de extravasão, recomenda-se a lavagem do local com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e/ou água estéril e a aplicação de gelo.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1130/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Baxter AG
Industriestrasse 67,
1221 Viena, Áustria

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

onivyde 5 mg/ml, concentrado para solução para perfusão
Cloridrato de irinotecano tri-hidratado, lipossômico e peguilado

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Um frasco para injetáveis de 10 ml de concentrado contém o equivalente a 50 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado (como sal de sucrosfato irinotecano numa formulação lipossômica peguilada), correspondente a 43 mg de irinotecano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

DSPC

Colesterol

MPEG-2000-DSPE

Octassulfato de sacarose

Tampão HEPES

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão.

50 mg/10 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Destina-se a uma única utilização.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após a diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

onivyde (irinotecano lipossômico) não é equivalente a formulações não lipossômicas. Não é intermutável com estas formulações.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Citotóxico: manusear com cuidado e seguir os procedimentos especiais para a eliminação.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1130/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Código nacional único incluído.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO PARA FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

onivyde 5 mg/ml, concentrado para solução para perfusão
Cloridrato de irinotecano tri-hidratado, lipossômico e peguilado
Via IV após a diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg/10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ONIVYDE 5 mg/ml, concentrado para solução para perfusão

Cloridrato de irinotecano tri-hidratado, lipossómico e pegulado

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ONIVYDE e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar ONIVYDE
3. Como ONIVYDE é utilizado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ONIVYDE
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ONIVYDE e para que é utilizado

O que é ONIVYDE e como funciona

ONIVYDE é um medicamento para o cancro que contém a substância ativa irinotecano. Esta substância ativa está contida em pequenas partículas de lípidos (gordura) chamadas lipossomas.

O irinotecano pertence a um grupo de medicamentos para o cancro chamados “inibidores da topoisomerase”. Este medicamento bloqueia uma enzima chamada topoisomerase I, a qual está envolvida na divisão do ADN celular. Isto impede a multiplicação e o crescimento das células do cancro, que acabam por morrer.

Os lipossomas deverão acumular-se no interior do tumor e libertar o medicamento lentamente ao longo do tempo, permitindo uma ação mais prolongada.

Para que é utilizado ONIVYDE

ONIVYDE é utilizado para tratar doentes adultos com cancro pancreático metastático (cancro do pâncreas que já se espalhou para outras partes do corpo) que já receberam previamente tratamento do cancro com um medicamento chamado gemcitabina. ONIVYDE é utilizado em conjunto com outros medicamentos para o cancro, chamados 5-fluorouracilo e leucovorina.

Caso tenha dúvidas sobre o funcionamento de ONIVYDE ou o motivo pelo qual este medicamento lhe foi receitado, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de utilizar ONIVYDE

Siga rigorosamente todas as instruções do seu médico. Estas podem ser diferentes das informações gerais contidas neste folheto informativo.

Não utilize ONIVYDE:

- se tiver antecedentes de alergia grave ao irinotecano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se estiver a amamentar

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber ONIVYDE

- se já tiver tido problemas de fígado ou icterícia
- se já tiver tido doenças pulmonares ou tiver recebido anteriormente medicamentos (fatores estimuladores de colónias) para aumentar o número de células do sangue ou radioterapia
- se estiver a tomar outros medicamentos (consulte a secção “Outros medicamentos e ONIVYDE”)
- se estiver a planear receber uma vacina, uma vez que muitas vacinas não podem ser administradas durante a quimioterapia
- se estiver a fazer uma dieta com controlo da ingestão de sódio, uma vez que este medicamento contém sódio.

Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente durante o tratamento com ONIVYDE

- se sentir subitamente falta de ar, afrontamento, dores de cabeça, erupção na pele ou urticária (erupção com comichão e pequenos inchaços vermelhos na pele que surgem repentinamente), comichão, inchaço em redor dos olhos, sensação de aperto no peito ou na garganta durante a perfusão ou pouco depois da perfusão
- se tiver febre, arrepios ou outros sintomas de infeção
- se tiver diarreia com fezes líquidas frequentes e esta situação não ficar controlada após 12 a 24 horas de tratamento (ver abaixo)
- se tiver falta de ar ou tosse.

O que fazer em caso de diarreia

Assim que ocorrer a primeira evacuação de fezes líquidas, comece a beber grandes volumes de líquidos reidratantes (p. ex., água, água gaseificada ou outras bebidas gaseificadas, sopa) para evitar uma perda excessiva de líquidos e sais do seu corpo. Contacte o seu médico imediatamente para obter o tratamento adequado. O seu médico poderá receitar-lhe um medicamento que contém loperamida para iniciar o tratamento em casa, mas este medicamento não pode ser utilizado durante mais de 48 horas consecutivas. Se as fezes soltas persistirem, contacte o seu médico.

Análises do sangue e exames médicos

Antes de iniciar o tratamento com ONIVYDE, o seu médico irá realizar análises ao seu sangue (ou outros exames médicos) para determinar a dose inicial ideal para si. Terá de realizar mais testes (ao sangue ou de outro tipo) durante o tratamento para que o seu médico possa monitorizar o nível de células do sangue e o modo como está a responder ao tratamento. O seu médico poderá ter de ajustar a dose ou interromper o tratamento.

Crianças e adolescentes

A utilização de ONIVYDE não é recomendada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e ONIVYDE

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico se já tiver tomado qualquer forma de irinotecano.

ONIVYDE não pode ser utilizado em vez de outros medicamentos que contêm irinotecano, uma vez que funciona de forma diferente quando está contido em lipossomas e quando é administrado na sua forma livre.

Além disso, é especialmente importante informar o seu médico se também estiver a tomar os medicamentos seguintes, uma vez que reduzem a disponibilidade de irinotecano no seu organismo:

- fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina (medicamentos utilizados no tratamento de convulsões e quedas)
- rifampicina e rifabutina (medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose)
- hipericão (um medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão e o humor abatido)
- uma vez que ONIVYDE não deve ser administrado em conjunto com estes medicamentos.

É especialmente importante informar o seu médico se também estiver a tomar os medicamentos seguintes, uma vez que aumentam a disponibilidade de irinotecano no seu organismo:

- cetoconazol, itraconazol ou voriconazol (medicamentos utilizados no tratamento de infeções fúngicas)
- claritromicina (um antibiótico utilizado no tratamento de infeções bacterianas)
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir (medicamentos contra a infeção pelo VIH)
- telaprevir (um medicamento utilizado no tratamento de uma doença do fígado chamada hepatite C)
- nefazodona (um medicamento utilizado no tratamento da depressão e do humor abatido)
- gemfibrozil (um medicamento utilizado para o tratamento de níveis elevados de gordura no sangue)

ONIVYDE com alimentos e bebidas

Evite comer toranjas e beber sumo de toranja enquanto estiver a receber ONIVYDE, visto que tal poderá aumentar a disponibilidade da substância ativa de ONIVYDE no seu organismo.

Gravidez e amamentação

Não deve receber ONIVYDE se estiver grávida, uma vez que este medicamento pode ser prejudicial para o bebé. Informe o seu médico se estiver grávida ou suspeitar de que possa estar grávida. Fale com o seu médico se estiver a planear engravidar. Se lhe for administrado ONIVYDE, não deve amamentar até um mês depois da última dose.

Durante o seu tratamento com ONIVYDE e durante um mês após o tratamento, deverá escolher um método contraceptivo eficaz da sua preferência, para evitar a gravidez durante este período. Os homens devem utilizar preservativos durante o tratamento com ONIVYDE e durante 4 meses após o tratamento.

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Não pode receber ONIVYDE se estiver a amamentar, uma vez que este medicamento pode ser prejudicial para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

ONIVYDE pode influenciar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas (pode sentir sonolência, tonturas e exaustão durante a utilização de ONIVYDE). Deve evitar conduzir, utilizar máquinas ou realizar outras tarefas que exigem atenção plena se sentir sonolência, tonturas ou exaustão.

ONIVYDE contém sódio

Um mililitro deste medicamento contém 0,144 mmol (3,31 mg) de sódio — tenha isto em atenção se estiver a fazer uma dieta com controlo da ingestão de sódio.

3. Como ONIVYDE é utilizado

ONIVYDE apenas pode ser administrado por profissionais de saúde com formação para a administração de medicamentos contra o cancro

Siga todas as instruções do seu médico ou enfermeiro cuidadosamente.

O seu médico irá decidir as doses que deve receber.

ONIVYDE é administrado por gotejamento (perfusão) numa veia, um processo que demora pelo menos 90 minutos, e deve ser administrado como uma única dose.

Depois de receber ONIVYDE, ser-lhe-ão administrados dois outros medicamentos, leucovorina e 5-fluorouracilo.

O tratamento será repetido de duas em duas semanas.

Em certos casos, pode ser necessário utilizar doses mais pequenas ou fazer intervalos maiores entre as doses.

Poderá receber pré-medicação contra náuseas e vômitos. Se tiver tido suores, câibras abdominais e salivação em conjunto com evacuação de fezes líquidas precoces e frequentes em tratamentos anteriores com ONIVYDE, poderá receber medicamentos adicionais antes de ONIVYDE para impedir ou reduzir estas reações nos ciclos de tratamento seguintes.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. É importante ter conhecimento dos efeitos secundários que podem surgir.

O seu médico poderá também receitar-lhe outros medicamentos para ajudar a controlar os efeitos secundários.

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente se apresentar qualquer um dos seguintes efeitos secundários graves:

- se sentir subitamente falta de ar, afrontamento, náuseas, dores de cabeça, erupção na pele ou urticária (erupção com comichão e pequenos inchaços vermelhos na pele que surgem repentinamente), comichão, inchaço em redor dos olhos, sensação de aperto no peito ou garganta durante a perfusão ou pouco depois da perfusão (uma vez que pode ser necessário interromper a perfusão e os seus efeitos secundários podem exigir tratamento ou observação médica)
- se tiver febre, arrepios e sinais de infeção (uma vez que estas reações podem exigir tratamento imediato)
- se tiver diarreia persistente (fezes líquidas e frequentes)—ver secção 2

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Níveis baixos de glóbulos brancos (neutropenia e leucopenia), níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- Nível baixo de plaquetas (trombocitopenia)
- Diarreia (evacuação frequente de fezes soltas ou aguadas)
- Náuseas e vômitos
- Dor no estômago ou na região do intestino
- Feridas na boca

- Perda de peso
- Perda de apetite
- Perda de líquidos corporais (desidratação)
- Níveis baixos de sais (eletrólitos) no organismo (p. ex., potássio, magnésio)
- Perda de cabelo anormal
- Cansaço
- Tonturas
- Inchaço e retenção de líquidos nos tecidos moles (edema periférico)
- Sensação dolorosa e inchaço do revestimento do tubo digestivo (inflamação das mucosas)
- Febre
- Fraqueza generalizada

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Arrepios
- Infecções, p. ex., infecções fúngicas na boca (candidíase oral), febre com números baixos de glóbulos brancos (neutropenia febril), infecções relacionadas com a administração do medicamento numa veia
- Inflamação do estômago e do intestino (gastroenterite)
- Inflamação sistémica do organismo, causada por infeção (sepsia)
- Complicação potencialmente fatal da inflamação de todo o organismo (choque séptico)
- Infeção dos pulmões (pneumonia)
- Nível baixo de linfócitos, um subtipo de glóbulos brancos com uma função importante no sistema imunitário (linfopenia)
- Diminuição de alguns sais (eletrólitos) no organismo (p. ex., fosfato, sódio)
- Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)
- Sonolência
- Mau gosto na boca
- Uma síndrome chamada síndrome colinérgica que inclui suores, salivação e câibras abdominais
- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Formação de um coágulo sanguíneo numa veia profunda (trombose venosa profunda) ou bloqueio da artéria principal do pulmão ou de um dos respetivos ramos (embolia pulmonar) ou bloqueio devido a um coágulo sanguíneo noutra local da circulação sanguínea (embolia)
- Alteração da voz, voz rouca ou sussurrante
- Falta de ar
- Inflamação no intestino
- Hemorroidas
- Aumento das enzimas do fígado (alaninaminotransferase ou aspartataminotransferase) nas análises ao sangue
- Aumento nos níveis de bilirrubina (um pigmento laranja-amarelado resultante da decomposição normal dos glóbulos vermelhos) noutras análises laboratoriais relacionadas com o funcionamento do fígado
- Aumento de outros valores das análises (relação internacional normalizada aumentada) relacionadas com o funcionamento do sistema de coagulação do sangue
- Níveis anormalmente baixos de albumina (uma proteína essencial do organismo) no sangue
- Problemas súbitos no funcionamento dos rins que podem resultar numa deterioração rápida ou na perda da função renal
- Reação anormal à perfusão com sintomas como falta de ar, afrontamento, dores de cabeça, sensação de aperto no peito ou na garganta
- Retenção de líquidos anormal no organismo, causando inchaço nos tecidos afetados (edema)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Inflamação sistémica do organismo, provocada por uma infeção da vesícula biliar e dos ductos biliares (septicemia biliar)
- Reação alérgica a ONIVYDE (substância ativa ou excipientes)
- Disponibilidade reduzida de oxigénio nos tecidos do organismo
- Inflamação do esófago

- Formação ou presença de um coágulo de sangue dentro de um vaso sanguíneo – veia ou artéria (trombose)
- Inflamação do revestimento do reto (a parte final do intestino grosso)
- Tipo de erupção na pele caracterizada pelo aparecimento de uma área plana vermelha na pele coberta por saliências (erupção na pele maculopapulosa)
- Alteração na cor das unhas

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ONIVYDE

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Quando o concentrado tiver sido diluído para perfusão com solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), a solução deve ser utilizada assim que possível, mas pode ser conservada à temperatura ambiente (15°C – 25°C) durante um prazo máximo de 6 horas. A solução para perfusão diluída pode ser conservada no frigorífico (2°C – 8°C) durante um prazo máximo de 24 horas antes da utilização. A solução tem de ser protegida da luz e não pode ser congelada.

Não deite fora este medicamento na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ONIVYDE

- A substância ativa é cloridrato de irinotecano tri-hidratado. Um frasco para injetáveis de 10 ml contém o equivalente a 50 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado (como sal de sucrosofato, irinotecano e octassulfato de sacarose, numa formulação lipossómica peguilada), correspondente a 43 mg de irinotecano.
- Os outros componentes são: 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC); colesterol, N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE); octassulfato de sacarose; ácido 2- [4- (2-Hidroxietil)piperazina-1-il] etanossulfónico (tampão HEPES); cloreto de sódio e água para preparações injetáveis. ONIVYDE contém sódio. Se estiver a fazer uma dieta com controlo da ingestão de sódio, consulte a secção 2.

Qual o aspeto de ONIVYDE e conteúdo da embalagem

ONIVYDE é fornecido como uma dispersão lipossómica isotónica, opaca, branca a ligeiramente amarela, num frasco para injetáveis de vidro.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com 10 ml de concentrado.

Titular da autorização de introdução no mercado

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Fabricante

Baxter AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

България

Баксалта България ЕООД
тел.: +359 2 980 84 82

Česká republika

Baxalta Czech spol.s.r.o.
Tel.: +420 2253 79 700

Danmark

Baxalta Denmark A/S
Tlf: +45 32 70 12 00

Deutschland

Baxalta Deutschland GmbH
Tel: +49 89 262077-011

Eesti

OÜ Baxalta Estonia
Tel.: +372 6 515 140

Ελλάδα

Baxalta (Hellas) E.P.E.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

España

Baxalta Spain S.L.
Tel: +34 91 790 42 22

France

Baxalta France SAS
Tél: +33 1 70 96 06 00

Hrvatska

Baxalta d.o.o.
Tel: +386 1 420 16 80

Lietuva

UAB Baxalta Lithuania
Tel: +370 85 210 2822

Luxembourg/Luxemburg

Baxalta Belgium SPRL
Tél/Tel: +32 2 892 62 00

Magyarország

Baxalta Hungary Kft
Tel.: +36 1 202 1981

Malta

Baxalta UK Limited
Tel.: +44 1 635 798 777

Nederland

Baxalta Netherlands B.V.
Tel: +31 30 799 27 77

Norge

Baxalta Norway AS
Tlf: +47 22 585 000

Österreich

Baxalta Österreich GmbH
Tel.: +43(0)1 20100-0

Polska

Baxalta Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 223 03 00

Portugal

Baxalta Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 21 122 03 00

România

Baxalta S.R.L.
Tel.: +40 31 860 6200

Ireland

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Ísland

Lyfjaver ehf.
Sími: +354 533 6100

Italia

Baxalta Italy S.r.l.
Tel: +39 06 45224 600

Κύπρος

Baxter (Hellas) E.Π.Ε.
Τηλ.: +30-210-28 80 000

Latvija

SIA Baxter Latvia
Tel.: +371 67 784 784

Slovenija

Baxalta d.o.o.
Tel.: +386 1 420 16 80

Slovenská republika

Baxalta Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 3211 5581

Suomi/Finland

Baxalta Finland Oy
Puh/Tel: +358 201478200

Sverige

Baxalta Sweden AB
Tel: +46 8 50 53 26 00

United Kingdom

Baxalta UK Limited
Tel: +44 1 635 798 777

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**Como preparar e administrar ONIVYDE**

- ONIVYDE é fornecido como uma dispersão lipossómica estéril a uma concentração de 5 mg/ml e tem de ser diluído antes da administração. Dilua com solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma solução da dose adequada de ONIVYDE, diluída num volume final de 500 ml. Inverta a solução diluída suavemente para homogeneizar.
- ONIVYDE deve ser administrado antes da leucovorina seguida por 5-fluorouracilo. ONIVYDE não pode ser administrado como uma injeção de bólus ou como solução não diluída.
- Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante a preparação da perfusão. ONIVYDE destina-se a uma única utilização.
- De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado assim que possível após a diluição. A solução para perfusão diluída pode ser conservada à temperatura ambiente (15 °C a 25 °C) durante um prazo máximo de 6 horas ou no frigorífico (2°C – 8°C) durante um prazo máximo de 24 horas antes da utilização. A solução deve ser protegida da luz e não deve ser congelada.
- Deve ter-se cuidado para evitar extravasão e o local de perfusão deve ser monitorizado quanto a sinais de inflamação. Em caso de extravasão, recomenda-se a lavagem do local com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e/ou água estéril e a aplicação de gelo.

Como manusear e eliminar ONIVYDE

- ONIVYDE é um medicamento citotóxico e deve ser manuseado com cuidado. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção ao manusear ou administrar ONIVYDE. Se a solução entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada imediata e exaustivamente com água e sabão. Se a solução entrar em contacto com membranas mucosas, estas devem ser lavadas exaustivamente com água. Devido à natureza citotóxica do medicamento, as profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.