

MENTIONS LEGALES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ONIVYDE 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient l'équivalent de 50 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (sous forme de sel de sucrosolate dans une formulation liposomale pégylée) ce qui correspond à 43 mg d'irinotécan.

Un ml de solution à diluer contient l'équivalent de 5 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (sous forme de sel de sucrosolate dans une formulation liposomale pégylée) ce qui correspond à 4,3 mg d'irinotécan.

Excipient à effet notoire :

1 ml de solution à diluer contient 0,144 mmol (3,31 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Dispersion liposomale isotonique opaque blanche à jaune clair.

Le pH de la solution à diluer est de 7,2 et l'osmolalité de 295 mosmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

ONIVYDE, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV), est indiqué dans le traitement des adénocarcinomes du pancréas métastatiques, chez les patients adultes en progression de la maladie après un traitement ayant comporté de la gemcitabine.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

ONIVYDE, la leucovorine et le 5-fluorouracile doivent être administrés de façon séquentielle. La posologie recommandée d'ONIVYDE est de 80 mg/m² en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivis de 400 mg/m² de LV en perfusion intraveineuse de 30 minutes, suivis de 2400 mg/m² de 5-FU en perfusion intraveineuse de 46 heures, toutes les 2 semaines. ONIVYDE ne doit pas être administré seul.

Il convient d'envisager de diminuer la dose initiale d'ONIVYDE (irinotécan liposomal) à 60 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 à 80 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.

Ajustements posologiques

Toute modification de la dose doit être basée sur la toxicité précédente la moins favorable. La posologie de la leucovorine ne nécessite aucun ajustement. Pour les toxicités de grade 1 et 2, il n'existe aucune recommandation de modification de la dose. Les ajustements posologiques, tels qu'ils sont résumés dans le Tableau 1 et le Tableau 2, sont recommandés en cas de toxicités de grades 3 ou 4 liées à ONIVYDE.

Pour les patients qui débutent un traitement à la posologie de 60 mg/m² d'ONIVYDE sans augmentation de la dose à 80 mg/m², il est recommandé de procéder à une première diminution de la dose à 50 mg/m² puis à une deuxième diminution à 40 mg/m². Les patients qui nécessitent d'autres diminutions de dose doivent arrêter le traitement.

Les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 qui ne présentent pas de toxicités liées au médicament au cours du premier cycle de traitement (dose initiale réduite à 60 mg/m²) peuvent recevoir une dose totale d'ONIVYDE de 80 mg/m² au cours des cycles suivants en fonction de leur tolérance individuelle.

Tableau 1 : Modifications des doses recommandées pour ONIVYDE + 5-FU/LV en cas de toxicité de grade 3 et 4 chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28

<i>Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0¹</i>	Ajustement d'ONIVYDE/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 $\geq 1500/\text{mm}^3$	
Grade 3 ou 4 ($< 1000/\text{mm}^3$) ou <u>neutropénie fébrile</u>	Première apparition	Diminuer la dose d'ONIVYDE à 60 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m ²)

<p><i>Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0¹</i></p>	<p align="center">Ajustement d'ONIVYDE/5-FU (chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28)</p>	
	<p><i>Deuxième apparition</i></p>	<p>Diminuer la dose d'ONIVYDE à 50 mg/m² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m²)</p>
	<p><i>Troisième apparition</i></p>	<p>Interrompre le traitement</p>
<p><u>Thrombopénie</u> <u>Leucopénie</u></p>	<p>Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant d'atteindre une numération plaquettaire de $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ 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.</p>	
<p align="center">Toxicités non hématologiques²</p>		
<p><u>Diarrhée</u></p>	<p>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).</p>	
<p>Grade 2</p>	<p>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).</p>	
<p>Grade 3 ou 4</p>	<p><i>Première apparition</i></p>	<p>Diminuer la dose d'ONIVYDE à 60 mg/m² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m²)</p>
	<p><i>Deuxième apparition</i></p>	<p>Diminuer la dose d'ONIVYDE à 50 mg/m² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m²)</p>
	<p><i>Troisième apparition</i></p>	<p>Interrompre le traitement</p>
<p><u>Nausées/vomissements</u></p>	<p>Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution des nausées ou vomissements à un grade ≤ 1 ou au niveau de référence.</p>	
<p>Grade 3 ou 4 (malgré un traitement antiémétique)</p>	<p><i>Première apparition</i></p>	<p>Optimiser le traitement antiémétique Diminuer la dose d'ONIVYDE à 60 mg/m²</p>
	<p><i>Deuxième apparition</i></p>	<p>Optimiser le traitement antiémétique Diminuer la dose d'ONIVYDE à 50 mg/m²</p>
	<p><i>Troisième apparition</i></p>	<p>Interrompre le traitement</p>
<p><u>Toxicités hépatiques, rénales, respiratoires ou autres²</u> Grade 3 ou 4</p>	<p><i>Première apparition</i></p>	<p>Ne pas débiter de nouveau cycle de traitement avant résolution des effets indésirables à un grade ≤ 1. Diminuer la dose d'ONIVYDE à 60 mg/m² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % (1800 mg/m²)</p>

<i>Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0¹</i>	Ajustement d'ONIVYDE/5-FU (chez les patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28)	
	<i>Deuxième apparition</i>	Diminuer la dose d'ONIVYDE à 50 mg/m ² Diminuer la dose de 5-FU de 25 % supplémentaires (1350 mg/m ²)
	<i>Troisième apparition</i>	Interrompre le traitement
Réaction anaphylactique	<i>Première apparition</i>	Interrompre le traitement

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

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

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

<i>Grades de toxicité (valeur) selon l'échelle NCI CTCAE v 4.0¹</i>	Ajustement d'ONIVYDE/5-FU (chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 sans augmentation préalable à 80 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 à 50 mg/m ² Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 1
	<i>Deuxième apparition</i>	Diminuer la dose d'ONIVYDE à 40 mg/m ² Modifier la dose de 5-FU comme indiqué dans le Tableau 1
	<i>Troisième apparition</i>	Interrompre le traitement

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

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

ONIVYDE n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation d'ONIVYDE 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 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 n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (CLcr < 30 ml/min).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Quarante-et-un pour cent (41 %) des patients traités par ONIVYDE dans le cadre du programme clinique étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ONIVYDE 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 est destiné à une administration par voie intraveineuse. La solution 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 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. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler ONIVYDE.

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 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 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 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. Les patients doivent être informés du risque de neutropénie et de l'importance de la fièvre. Le délai médian d'apparition des neutropénies de grade ≥ 3 est de 23 jours (fourchette entre 8 et 104) après la première dose de traitement par ONIVYDE. Une neutropénie fébrile (température corporelle > 38 °C et une numération des neutrophiles ≤ 1000 cellules/mm³) doit être traitée en urgence en milieu

hospitalier par des antibiotiques à large spectre administrés par voie intraveineuse. Le traitement par ONIVYDE doit être interrompu en cas de fièvre neutropénique ou si la numération absolue des neutrophiles chute à moins de 1500/mm³.

Une septicémie associée à une fièvre neutropénique se compliquant d'un choc septique d'issue fatale a été observée chez des patients présentant un adénocarcinome pancréatique métastatique traité par ONIVYDE.

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

Des antécédents de radiothérapie abdominale augmentent le risque de neutropénie sévère et de neutropénie fébrile lors d'un traitement par ONIVYDE. 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 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.

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

Effets immunosuppresseurs et vaccins

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués chez des patients immunodéprimés après la prise de chimiothérapies cytotoxiques, dont ONIVYDE, 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 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 (voir rubrique 4.5).

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

ONIVYDE 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. ONIVYDE ne doit pas être administré avec des inhibiteurs puissants de l'UGT1A (comme l'atazanavir, le gemfibrozil ou l'indinavir) à moins qu'il n'existe pas de traitement alternatif.

Diarrhée

Une diarrhée peut survenir précocement (apparition ≤ 24 heures après le début d'ONIVYDE) ou tardivement (> 24 heures) (voir rubrique 4.8).

Chez des patients présentant une diarrhée précoce, il convient d'envisager un traitement curatif et prophylactique par l'atropine, sauf contre-indication. Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée tardive pouvant être invalidante et, dans de rares cas, engager le pronostic vital, car des selles

liquides persistantes peuvent entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique, une colite, une ulcération gastro-intestinale, une infection ou une septicémie.

Dès la première selle liquide, le patient doit boire abondamment des boissons contenant des électrolytes. Les patients doivent pouvoir disposer facilement de lopéramide (ou équivalent) pour commencer un traitement contre les diarrhées tardives. Le lopéramide doit être débuté dès la première selle trop liquide ou mal formée ou dès que la fréquence des selles augmente. Le lopéramide doit être poursuivi pendant au moins 12 heures après la dernière diarrhée.

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

Le traitement par ONIVYDE doit être reporté jusqu'à ce que la diarrhée revienne à un niveau \leq grade 1 (2 à 3 selles/jour de plus qu'avant l'administration du traitement). ONIVYDE ne doit pas être administré chez des patients présentant une occlusion intestinale ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin tant que celle-ci n'est pas résolue.

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

Syndrome cholinergique

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

Réactions aiguës pendant la perfusion et réactions associées

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

Antécédent d'opération de Whipple

Les patients ayant un antécédent d'opération de Whipple ont un risque accru d'infections graves lors d'un traitement par ONIVYDE en association avec le 5-FU et la leucovorine (voir rubrique 4.8). Il faut surveiller les signes d'infections chez ces patients.

Toxicité pulmonaire

Des cas à type de pneumopathie interstitielle diffuse d'issue fatale sont survenus chez des patients recevant de l'irinotécan non liposomal. Aucun cas d'événement à type de pneumopathie interstitielle diffuse n'a été rapporté avec ONIVYDE au cours des essais cliniques. Les facteurs de risque incluent une pathologie pulmonaire préexistante, l'utilisation de médicaments pneumotoxiques, de facteurs de croissance hématopoïétiques ou un antécédent de radiothérapie. Chez les patients présentant des facteurs de risques, la survenue de symptômes respiratoires devra être étroitement surveillée avant et pendant le traitement par ONIVYDE. 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, pendant la phase diagnostique. ONIVYDE doit être arrêté chez les patients pour lesquels le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse est confirmé.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Excipients

1 ml d'ONIVYDE contient 0,144 mmol (3,31 mg) de sodium. Cela doit être pris en compte pour les patients qui suivent un régime hyposodé contrôlé.

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

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

Interactions affectant l'utilisation d'ONIVYDE

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 avec des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer l'exposition systémique à ONIVYDE.

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 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.

D'après l'interaction médicamenteuse entre l'irinotécan non liposomal et le kétoconazole, l'association d'ONIVYDE avec d'autres inhibiteurs de l'UGT1A1 (comme l'atazanavir, le gemfibrozil ou l'indinavir) peut également augmenter l'exposition systémique à ONIVYDE.

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

Il n'existe aucune interaction connue d'ONIVYDE (irinotécan 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 et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement par ONIVYDE et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Aucune donnée pertinente n'est disponible concernant l'utilisation d'ONIVYDE chez la femme enceinte. ONIVYDE 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 ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que son administration soit clairement nécessaire. En cas d'utilisation d'ONIVYDE 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 ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables graves chez le nourrisson, ONIVYDE 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 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).

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

ONIVYDE 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

Les effets indésirables suivants, considérés comme étant possiblement ou probablement liés à l'administration d'ONIVYDE, ont été rapportés chez 264 patients présentant un adénocarcinome du

pancréas métastatique, parmi lesquels 147 ont reçu ONIVYDE en monothérapie (120 mg/m²) et 117 ont reçu ONIVYDE (80 mg/m²) en association avec 5-FU/LV.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 20 %) de l'association ONIVYDE + 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 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 + 5-FU/LV et de 12 % pour le groupe en monothérapie.

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

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables pouvant survenir au cours du traitement par ONIVYDE sont résumés ci-dessous et classés par classe de système d'organes et fréquence (Tableau 3). Pour chaque classe de système d'organes et fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les classes de fréquence utilisées pour les effets indésirables sont : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)**.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés avec l'utilisation d'ONIVYDE lors de l'étude clinique NAPOLI-1

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

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

* MedDRA version 14.1

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

Description de certains effets indésirables

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

Myélosuppression

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

Neutropénie/leucopénie

La neutropénie/leucopénie constituait la toxicité hématologique la plus importante. Une neutropénie de grade 3 ou plus est survenue plus fréquemment chez les patients traités par ONIVYDE + 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 + 5-FU/LV (chez 4 patients [3,4 %]) que dans le groupe contrôle traité par 5-FU/LV (chez 1 patient [0,7 %]).

Thrombopénie

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

Anémie

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

Insuffisance rénale aiguë

Des atteintes de la fonction rénale et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées, généralement chez des patients ayant développé une hypovolémie du fait de nausées/vomissements et/ou de diarrhées. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée chez 6 patients sur 117 (5,1 %) dans le groupe traité par ONIVYDE + 5 FU/LV, chez 10 patients sur 147 (6,8 %) dans le groupe traité par ONIVYDE en monothérapie et chez 6 patients sur 134 (4,5 %) dans le groupe traité par 5-FU/LV.

Diarrhée et effets indésirables associés

La diarrhée est un effet indésirable très fréquent conduisant à des colites, un iléus, une gastroentérite, de la fatigue, une déshydratation, une perte de poids, des toxicités rénales, une hyponatrémie et une hypokaliémie. Des atteintes de la fonction rénale et des insuffisances rénales aiguës ont été rapportées, généralement chez des patients ayant développé une hypovolémie du fait de vomissements et/ou de diarrhées sévères. Lors de l'étude clinique, des diarrhées de grade 3 ou 4 sont survenues chez 15 patients sur 117 (12,8 %) recevant ONIVYDE + 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. Une diarrhée précoce peut survenir dans les premières 24 heures après l'administration de la dose, mais l'épisode est généralement transitoire. Une diarrhée précoce peut également s'accompagner de symptômes cholinergiques tels qu'une rhinite, une hypersialorrhée, des bouffées congestives, une hypersudation, une bradycardie, un myosis et un hyperpéristaltisme qui peuvent provoquer des crampes abdominales. Lors de l'étude clinique, une diarrhée précoce est survenue chez 35 patients (29,9 %) et des signes cholinergiques sont apparus chez 4 patients (3,4 %) recevant l'association ONIVYDE + 5-FU/LV.

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

Réaction à la perfusion

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

Autres populations particulières

Patients âgés

Dans l'ensemble, aucune différence clinique majeure en termes de sécurité et d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients âgés de moins de 65 ans, même si un taux plus important d'interruption (14,8 % contre 7,9 %) a été observé dans le premier groupe traité par ONIVYDE + 5-FU/LV lors de l'étude NAPOLI-1 et dans certains cas, les effets indésirables n'ont pu être résolus. Les effets indésirables graves et de grade 3 ou plus dus au traitement étaient plus fréquents chez les patients de moins de 65 ans (84,1 % et 50,8 %) que chez les patients de 65 ans ou plus (68,5 % et 44,4 %). Inversement, les patients de plus de 75 ans (n = 12) ont plus fréquemment présenté des effets indésirables graves, des retards de dose, des diminutions de doses et des

interruptions de traitement que les patients de 75 ans ou moins (n = 105) lorsqu'ils étaient traités par ONIVYDE + 5-FU/LV lors de l'étude sur les adénocarcinomes pancréatiques.

Population asiatique

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

Patients présentant une insuffisance hépatique

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

Patients ayant un antécédent d'opération de Whipple

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

Patients avec allèle UGT1A1

Des sujets homozygotes 7/7 pour l'allèle UGT1A1*28 présentent un risque plus élevé de développer une neutropénie lors d'un traitement par l'irinotécan non liposomal. Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE + 5-FU/LV, la fréquence d'une neutropénie \geq grade 3 chez ces patients (2 sur 7 [28,6 %]) était similaire à la fréquence observée chez des patients non homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 ayant reçu une dose initiale de 80 mg/m² d'ONIVYDE (30 sur 110 [27,3 %]) (voir rubrique 5.1).

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

Lors de l'étude clinique évaluant l'association ONIVYDE + 5-FU/LV, 5 des 8 patients en insuffisance pondérale ont présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4, principalement une myélosuppression, et pour 7 d'entre eux, il a été nécessaire de modifier l'administration, comme retarder l'administration, diminuer la dose ou arrêter le traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Lors des essais cliniques, les doses d'ONIVYDE administrées aux patients atteints d'un cancer allaient jusqu'à 240 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. 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 : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX19

Mécanisme d'action

La substance active d'ONIVYDE 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 augmente les taux d'irinotécan dans le plasma et prolonge l'exposition au métabolite actif SN-38 dans la tumeur.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité d'ONIVYDE ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique contrôlé, multinational, randomisé, 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'essai était conçu pour évaluer l'efficacité et la sécurité cliniques d'ONIVYDE 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 + 5-FU/LV ont reçu 80 mg/m² d'ONIVYDE 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 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 en monothérapie ont reçu 120 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 \geq 70, un taux de bilirubine normal, un taux de transaminases \leq 2,5 fois la LSN ou \leq 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 + 5-FU/LV (N = 117), ONIVYDE en monothérapie (N = 151) et 5-FU/LV (N = 149). Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement.

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

Les patients ont reçu le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la durée de survie globale (OS, Overall Survival). D'autres critères d'évaluation portaient sur la survie sans progression (PFS, Progression Free Survival) et le taux de réponses objectives (ORR, Objective Response Rate). Les résultats sont présentés dans le Tableau 4. La durée de survie globale est illustrée sur la Figure 1.

Tableau 4 : Données d'efficacité de l'étude clinique NAPOLI-1

	ONIVYDE + 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	

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

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

² D'après les critères RECIST, v 1.1.

³ Analyse du modèle de Cox

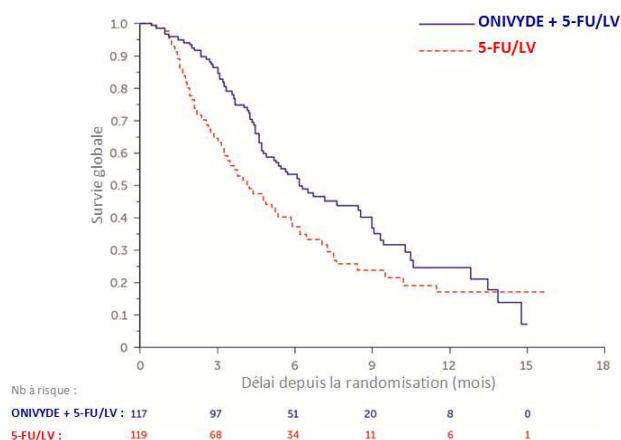
⁴ Test logarithmique par rang non stratifié

⁵ D'après une approximation normale

⁶ Test exact de Fisher

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

Figure 1: Durée de survie globale



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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

La pharmacocinétique plasmatique de l'irinotécan total et du SN-38 total a été évaluée chez les patients atteints d'un cancer ayant reçu ONIVYDE, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, à des doses comprises entre 60 et 180 mg/m². Les paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan total et du SN-38, suite à l'administration de 80 mg/m² d'ONIVYDE sont présentés dans le Tableau 5.

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

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE (IC à 95 %) ^a 80 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
Irinotécan total	ASC	h ng/ml	919228 (845653-999204)	10529 (3786)
	C _{max}	ng/ml	28353 (27761-28958)	1492 (452)
	Clairance (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)

Composant	Paramètres PK	Unité	Moyenne géométrique d'ONIVYDE (IC à 95 %) ^a 80 mg/m ² (n = 353) ^b	Moyenne (ET) d'irinotécan non liposomal 125 mg/m ² (n = 99) ^c
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} effective	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
SN-38 total	ASC	h ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{max}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} effective	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

ET = écart type

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

C_{max} = concentration plasmatique maximale

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

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

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

^c Les valeurs sont obtenues d'après les données publiées [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.*

15 juin 2006;12:3782-91]

Distribution

La mesure directe de l'irinotécan liposomal montre que 95 % de l'irinotécan reste encapsulé dans le liposome pendant la circulation. L'irinotécan non liposomal affiche un volume de distribution important (138 l/m²). Le volume de distribution de 80 mg/m² d'ONIVYDE était de 2,6 l/m², ce qui suggère qu'ONIVYDE reste confiné dans le milieu sanguin.

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

Biotransformation

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

La conversion métabolique de l'irinotécan en métabolite actif, le SN-38, est effectuée par une enzyme appelée carboxylestérase. *Les études in vitro* indiquent que l'irinotécan, le SN-38 et un autre métabolite APC (acide carboxylique aminopentane) n'inhibent pas les isoenzymes du cytochrome P-450. Le SN-38 est ensuite conjugué essentiellement par l'enzyme UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1) pour former un métabolite glucuronide. L'activité de l'UGT1A1 est réduite chez les sujets présentant des polymorphismes génétiques qui entraînent une diminution de l'activité enzymatique tels que le polymorphisme de l'UGT1A1*28. Lors de l'étude pharmacocinétique réalisée chez des patients sous ONIVYDE à partir des résultats d'un sous-groupe avec tests génotypiques UGT1A1*28, pour laquelle l'analyse a été adaptée à la dose plus faible administrée aux patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, les patients homozygotes (N = 14) et non homozygotes (N = 244) pour cet allèle présentaient des concentrations moyennes du SN-38 à l'état d'équilibre de 1,06 et 0,95 ng/ml, respectivement.

Élimination

L'élimination d'ONIVYDE 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 chez deux patients allaient d'environ 25 % (100 mg/m²) à 50 % (300 mg/m²).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Lors d'une analyse pharmacocinétique réalisée sur cette population, des patients présentant des concentrations de référence de bilirubine totale de 1 à 2 mg/dl (n = 19) avaient des concentrations moyennes à l'état d'équilibre pour le SN-38 total augmentées de 37 % (0,98 ng/ml [IC à 95 % : 0,94-1,02] et 1,29 ng/ml [IC à 95 % : 1,11-1,5] respectivement) par rapport aux patients avec une concentration de référence de bilirubine < 1 mg/dl (n = 329). Cependant, les concentrations d'ALT/AST augmentées n'ont eu aucun effet sur les concentrations du SN-38 total. Aucune donnée n'est disponible au sujet des patients présentant une concentration de bilirubine totale deux fois supérieure à la LSN.

Autres populations particulières

Âge et sexe

L'analyse pharmacocinétique suggère que l'âge (28 à 87 ans) n'a aucun effet significatif sur l'exposition à l'irinotécan et au SN-38 ; 11 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus.

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

Origine ethnique

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Dans l'essai clinique démontrant l'efficacité d'ONIVYDE, des expositions plasmatiques plus importantes à l'irinotécan total et au SN-38 chez des patients du groupe de traitement ONIVYDE + 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 par perfusion intraveineuse de 90 minutes toutes les 3 semaines pendant 18 semaines était d'au moins 180 mg/m².

Dans les études pharmacologiques de sécurité réalisées chez le chien, ONIVYDE n'a eu aucun effet sur les paramètres cardiovasculaires, hémodynamiques, électrocardiographiques ou respiratoires à des doses allant jusqu'à 21 mg/kg (420 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. 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. 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 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 complète 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 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

30 mois

Après dilution

La stabilité physico-chimique de la solution 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 solution 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 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. En cas de contact de la solution avec la peau, laver immédiatement et soigneusement avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la solution 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.

Préparation et administration de la solution

ONIVYDE est fourni sous forme de dispersion liposomale stérile concentrée à 5 mg/ml qui doit être diluée avant son administration. 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 solution d'un volume final de 500 ml contenant la dose appropriée d'ONIVYDE dilué. Mélanger la solution diluée en retournant délicatement le flacon. La solution diluée est incolore à légèrement blanche à légèrement opalescente, et exempte de particules visibles.

ONIVYDE doit être administré avant la leucovorine (LV), suivi du 5-FU. ONIVYDE ne doit pas être administré en bolus intraveineux ni en solution non diluée.

La solution pour perfusion doit être préparée en conditions aseptiques. ONIVYDE 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

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne, AUTRICHE

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

EU/1/16/1130/001 – CIP : 34009 300 741 5 2

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

Date de première autorisation : 14 octobre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1^{er} aout 2017

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialités en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Spécialité agréée aux collectivités.

Exploitant

SHIRE France
112 avenue Kléber
75116 Paris, FRANCE

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez contacter le service d'Information Médicale à l'adresse suivante : ServierEMEA@eu.propharmagroup.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par email à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

ONIVYDE – ML010918 –EXA/FR//1226