

ONIVYDE[®]
irinotecano lipossomal peguilado

Suspensão injetável de Liberação Prolongada

1 frasco ampola de 10 mL contendo 43 mg

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ONIVYDE®

irinotecano lipossomal peguilado

APRESENTAÇÕES

ONIVYDE® é uma suspensão injetável de liberação prolongada apresentada em embalagem com 1 frasco ampola de 10 mL contendo 43 mg de irinotecano lipossomal peguilado (4,3 mg/mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de ONIVYDE® contém:

irinotecano ¹	4,3 mg
Excipientes ² q.s.p.	1 mL

¹ Cada 4,3 mg de irinotecano (como base livre anidra do sal sucralfato de irinotecano em formulação lipossomal peguilada) equivale a 5,0 mg de cloridrato de irinotecano tri-hidratado.

²Excipientes: DSPC (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina), colesterol, MPEG 2000 DSPE (N-(carbonilmetoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina), HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfônico], cloreto de sódio, octassulfato de sacarose, água para injetáveis. Traços de dextrose, etanol, hidróxido de sódio e ácido sulfúrico.

Contém 0,144 mmol (3,31 mg) de sódio.

ONIVYDE® é uma formulação lipossomal, não equivalente a outras formulações não lipossomais de irinotecano.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ONIVYDE® é indicado:

- em combinação com oxaliplatina, 5-fluoruracila (5-FU) e leucovorina (LV) para a primeira linha de tratamento de pacientes adultos com adenocarcinoma de pâncreas metastático.
- em combinação com 5-fluoruracila (5-FU) e leucovorina (LV), para o tratamento de adenocarcinoma metastático do pâncreas, em pacientes adultos com progressão da doença após terapia à base de gencitabina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ESTUDO NAPOLI-3:

A segurança e eficácia de ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracila e leucovorina (NALIRIFOX) foi avaliada no NAPOLI-3, um estudo randomizado, multicêntrico, aberto, com controle ativo, que incluiu 770 pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático que não tinham recebido quimioterapia previamente no contexto metastático. A alocação foi estratificada por região, metástases hepáticas e estado de desempenho ECOG. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber um dos seguintes braços de tratamento:

- NALIRIFOX: ONIVYDE® 50 mg/m² como uma infusão intravenosa ao longo de 90 minutos, seguido por oxaliplatina 60 mg/m² como uma infusão intravenosa ao longo de 120 minutos, seguido por leucovorina 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrado a cada 2 semanas.

- Gem+NabP: Nab-paclitaxel 125 mg/m² como uma infusão intravenosa ao longo de 35 minutos, seguido por gencitabina 1000 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

Os pacientes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 iniciaram o ONIVYDE® na mesma dose (ONIVYDE® 50 mg/m²) e foram monitorizados de perto quanto à segurança.

O tratamento foi mantido até a progressão da doença, determinada radiologicamente conforme os critérios RECIST versão 1.1, ou até ocorrência de toxicidade inaceitável, conforme avaliação dos investigadores. As avaliações tumorais foram realizadas no momento da triagem (linha de base) e a cada 8 semanas até a progressão da doença, conforme os critérios RECIST versão 1.1.

As principais medidas de eficácia foram a sobrevida global (OS), a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta objetiva (ORR).

As características demográficas e clínicas basais dos pacientes foram as seguintes: idade mediana de 65 anos (intervalo: 20-85); 50% tinham 65 anos ou mais; 56% do sexo masculino; 83% brancos; 5% asiáticos; 3% negros ou afro-americanos; estado de desempenho ECOG era 0 em 43% dos pacientes e 1 em 57% dos pacientes; 80% apresentavam metástases hepáticas.

O NAPOLI-3 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS e na PFS para o braço NALIRIFOX em comparação com o braço Gem+NabP, conforme definição original das estratificações no plano de análise estatística. A sobrevida mediana foi de 11,1 meses (IC 95%: 10,0, 12,1; HR 0,84 (IC 95%: 0,71, 0,99); p=0,04) para o braço NALIRIFOX e de 9,2 meses (IC 95%: 8,3, 10,6) para o braço Gem+NabP na análise final. Os resultados de uma análise atualizada da OS são resumidos na Tabela 1 e na Figura 1.

Tabela 1: Resultados de Eficácia do Estudo Clínico NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Sobrevida Global Atualizada, <i>cut-off</i> = 03 Outubro 2023		
Número de mortes, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Mediana de sobrevida global (meses)	11,1	9,2
(IC de 95%)	(10,0 ; 12,1)	(8,3 ;10,6)
Taxa de risco (IC de 95%) *	0,85 (0,73 ; 0,99)	
Sobrevida livre de progressão, <i>cut-off</i> = 23 julho 2022**		
Número de mortes, n (%)	249 (65)	259 (67)
Mediana de sobrevida livre de progressão (meses)	7,4	5,6
(IC de 95%)	(6,0 ; 7,7)	(5,3 ; 5,8)
Taxa de risco (IC de 95%) *	0,70 (0,59 ; 0,84)	
valor p [†]	0,0001	
Taxa de resposta objetiva, <i>cut-off</i> = 23 julho 2022		
ORR (IC de 95%)	41,8 (36,8 ; 46,9)	36,2 (31,4 ; 41,2)
CR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
PR. n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX = ONIVYDE® + oxaliplatina/5-fluorouracila/leucovorina;

Gem+NabP = gemcitabina + nab-paclitaxel;

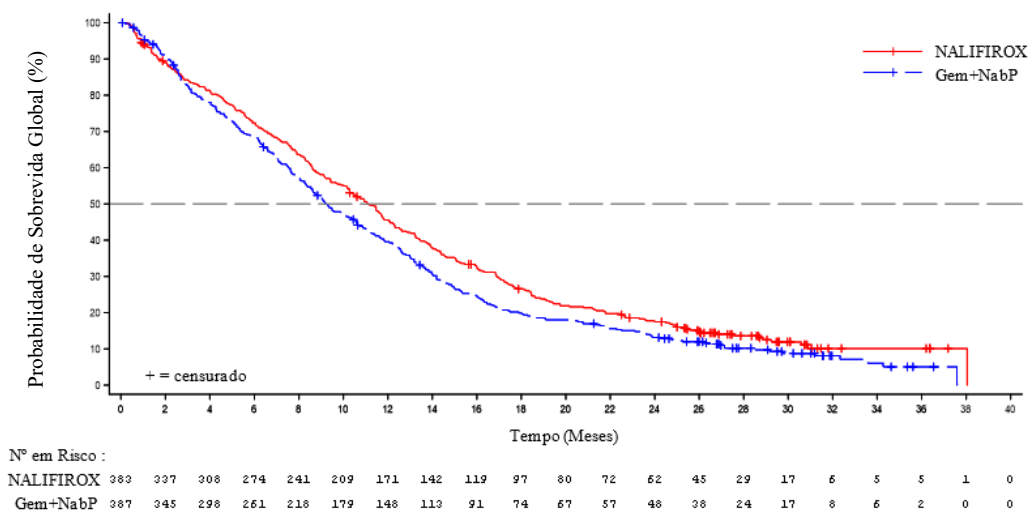
*Com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado pelo estado de desempenho ECOG inicial, região (América do Norte, Leste Asiático e Resto do Mundo) e metástases hepáticas

** Os pacientes foram censurados nos casos de início de terapêutica anticancerígena subsequente ou retirada do consentimento para participação no estudo ou perda do seguimento ou ausência de 2 avaliações tumorais consecutivas seguidas de progressão da doença ou morte

† Com base no teste de log-rank estratificado.

Abreviaturas: CR= Resposta completa; PR= Resposta parcial; IC = intervalo de confiança

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier para a Sobrevida Global Atualizada, cut-off = 03 de outubro de 2023 no NAPOLI-3



ESTUDO NAPOLI-1:

A segurança e a eficácia de ONIVYDE® foram investigadas em um estudo clínico multinacional, randomizado, aberto e controlado (NAPOLI-1) que testou dois regimes de tratamento para pacientes com adenocarcinoma pancreático metastático com progressão documentada da doença após tratamento com gencitabina ou esquema quimioterápico contendo gencitabina. O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia clínica e a segurança de ONIVYDE® em monoterapia ou ONIVYDE® +5-FU/LV em comparação com um braço controle ativo de 5-FU/LV.

Os pacientes randomizados para ONIVYDE® +5-FU/LV receberam ONIVYDE® (70 mg/m²) através de infusão intravenosa durante 90 minutos, seguido por LV 400 mg/m² por via intravenosa durante 30 minutos, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa durante 46 horas, administrados a cada 2 semanas. Os pacientes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 receberam uma dose inicial mais baixa de ONIVYDE® (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Os pacientes randomizados para 5-FU/LV receberam leucovorina 200 mg/m² por via intravenosa durante 30 minutos, seguido por 5-FU 2.000 mg/m² por via intravenosa durante 24 horas, administrados nos dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 6 semanas. Os pacientes randomizados para monoterapia com ONIVYDE® receberam 100 mg/m² através infusão intravenosa durante 90 minutos a cada 3 semanas.

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

Um total de 417 pacientes foram randomizados para os seguintes braços: ONIVYDE® +5-FU/LV (N=117), ONIVYDE® em monoterapia (N=151) e 5-FU/LV (N=149). As características clínicas e demográficas basais foram bem equilibradas entre os braços do estudo.

Na população com intenção de tratar (todos os pacientes randomizados), a idade mediana foi de 63 anos (intervalo de 31 a 87 anos), 57% eram do sexo masculino, 61% eram caucasianos e 33% eram asiáticos. O nível basal médio de albumina foi de 3,6 g/dl, e o KPS basal foi de 90-100 em 55% dos pacientes. Com relação às características da doença: 68% dos pacientes apresentavam metástases hepáticas e 31% metástases pulmonares; 12% dos pacientes não receberam tratamento em linhas anteriores para doença metastática, 56% dos pacientes receberam 1 linha de tratamento anterior para doença metastática, 32% dos pacientes receberam 2 ou mais linhas prévias de tratamento para doença metastática.

Os pacientes receberam tratamento até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O desfecho primário foi a sobrevida global (OS). Desfechos adicionais incluíram sobrevida livre de progressão (PFS) e taxa de resposta objetiva (ORR). Os resultados são mostrados na Tabela 1. A sobrevida global é ilustrada na Figura 1.

Tabela 2: Resultados da eficácia no estudo clínico NAPOLI 1

	ONIVYDE® + 5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sobrevida global ¹		
Número de mortes, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS mediana (meses)	6,1	4,2
(Intervalo de confiança (IC) de 95%)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Razão de risco (HR) (IC de 95%) ³	0,67 (0,49-0,92)	
valor de p ⁴	0,0122	
Sobrevida 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)
Razão de risco (HR) (IC de 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
valor p ⁴	0,0001	
Taxa de resposta objetiva ²		
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 da mediana do tempo de sobrevida mediano.

² De acordo com as diretrizes do RECIST, v 1.1.

³ Análise do modelo de Cox

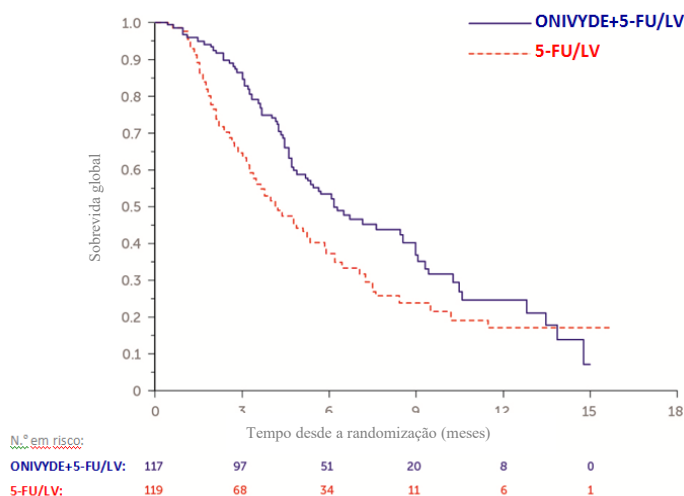
⁴ Teste log rank não estratificado

⁵ Com base na aproximação da Normal

⁶ Teste exato de Fisher

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

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier para a Sobrevida global no NAPOLI-1



No número limitado de pacientes com exposição prévia ao irinotecano não lipossomal, não foi demonstrado benefício de ONIVYDE®.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de ONIVYDE® em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da Topoisomerase I (TOP1).

Mecanismo de ação

A substância ativa de ONIVYDE® é o irinotecano (inibidor da topoisomerase I) encapsulado em uma vesícula ou lipossoma de bicamada lipídica.

O irinotecano é um derivado da camptotecina. As camptotecinas atuam como inibidores específicos da enzima DNA topoisomerase I. O irinotecano e o seu metabolito ativo SN 38 ligam-se reversivelmente ao complexo topoisomerase I-DNA e induzem lesões na cadeia simples do DNA que bloqueiam a forquilha de replicação do DNA, sendo responsáveis pela citotoxicidade. O irinotecano é metabolizado pela carboxilesterase em SN-38. 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

Em modelos animais, ONIVYDE® demonstrou aumentar os níveis plasmáticos de irinotecano e prolongar a exposição ao metabolito ativo, SN-38, no local do tumor.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção

A encapsulação de lipossomas de irinotecano prolonga a circulação e limita a distribuição em relação às formulações não lipossomais do irinotecano.

A farmacocinética plasmática do irinotecano total e SN-38 total foi avaliada em 1058 pacientes com câncer que receberam ONIVYDE® como agente único ou como parte de quimioterapia combinada, em doses entre 35 e 155 mg/m², por meio de análise farmacocinética populacional. Os parâmetros farmacocinéticos do irinotecano total e do SN-38, após a administração de ONIVYDE® 70 mg/m² como agente único ou como parte de quimioterapia combinada e 50 mg/m² no regime NARILIFOX (ONIVYDE®/ oxaliplatina/5-FU/LV) são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resumo da Média Geométrica (CV Geométrico) do Irinotecano Total e do SN-38 Total

Dose inicial (mg/m ²)	Estatísticas Descritivas	irinotecano Total			Total SN-38	
		C _{max} [µg/mL]	AUC _{SS} [dia·µg/mL]	t _{1/2} [dia]	C _{max} [ng/mL]	AUC _{SS} [dia·ng/mL]
50*	N	360	360	360	360	360
	Média Geométrica	25.1	37.8	1.93	2.09	12.1
	CV Geométrico (%)	18.5	73.6	14	42.1	46.6
70**	N	116	116	116	116	116
	Média Geométrica [#]	29.0	46.6	1.91	2.50	14.5
	CV Geométrico (%) [#]	17.6	60.3	8.4	57.3	45.0

#Parâmetros derivados utilizando o modelo farmacocinético populacional (PopPK) NP42414.

AUC_{SS}: Área sob a curva da concentração plasmática em estado estacionário por duas semanas

t_{1/2}: Tempo de meia-vida de eliminação

C_{max} = Concentração plasmática máxima

CV = Coeficiente de variação

* ONIVYDE®/oxaliplatina/5-FU/leucovorina (NAPOLI-3)

** ONIVYDE®/5-FU/leucovorina (NAPOLI-1)

Distribuição

A quantificação direta do irinotecano lipossomal mostra que 95% do irinotecano permanece encapsulado em lipossomas durante a circulação. O irinotecano não lipossomal apresenta um grande volume de distribuição (138 L/m²). O volume de distribuição de ONIVYDE® é 4L (obtido a partir da análise farmacocinética populacional), o que sugere que ONIVYDE® está em grande parte restrito ao fluido vascular.

A ligação do ONIVYDE® às proteínas plasmáticas é insignificante (< 0,44% do irinotecano total do ONIVYDE®). A ligação do irinotecano não lipossomal às proteínas plasmáticas é moderada (30% a 68%) e o SN-38 liga-se fortemente às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%).

Biotransformação

O irinotecano liberado da encapsulação lipossomal segue uma via metabólica semelhante à observada com o irinotecano não lipossomal.

A conversão metabólica do irinotecano para o metabólito ativo SN-38 é mediada por enzimas carboxilesterase. Posteriormente, o SN-38 é conjugado, predominantemente pela enzima UDP glucuronil transferase 1A1 (UGT1A1), para formar o metabólito inativo glicuronídeo. A atividade da UGT1A1 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos, p. ex., o polimorfismo UGT1A1*28.

Na análise farmacocinética populacional, não houve associação significativa entre o polimorfismo UGT1A1*28 (homozigótico 7/7 (8%) vs não homozigótico 7/7) e o *clearance* de SN-38.

Eliminação

A eliminação de ONIVYDE® e do irinotecano não lipossomal não está totalmente elucidada em humanos. A excreção urinária de irinotecano não lipossomal é de 11% a 20%, <1% para SN-38 e 3% para o glicuronídeo de SN-38. A excreção biliar e urinária acumulada do irinotecano e respectivos metabólitos (SN-38 e glicuronídeo de SN-38) ao longo de um período de 48 horas após a administração de irinotecano não-lipossomal em dois pacientes variou de aproximadamente 25% (100 mg/m²) a 50% (300 mg/m²).

Insuficiência renal

Nenhum estudo farmacocinético específico foi realizado em pacientes com insuficiência renal. Em uma análise de farmacocinética populacional, as exposições de irinotecano e SN-38 em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada foram comparáveis às de pacientes com função renal normal, após ajuste para área de superfície corporal. Não existem dados suficientes em pacientes com comprometimento renal grave (CLcr < 30 ml/min) para avaliar o seu efeito na farmacocinética (ver itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Insuficiência hepática

Nenhum estudo farmacocinético específico foi conduzido em pacientes com insuficiência hepática. Em uma análise farmacocinética populacional, níveis aumentados de bilirrubina estavam associados a um *clearance* mais baixo de SN-38. Um nível de bilirrubina de 1,14 mg/dL (percentil 95 da população geral) leva a um aumento de 32% na AUC de SN-38 em comparação com o nível mediano de bilirrubina de 0,44 mg/dL (dos 1055 pacientes avaliados no modelo, 54 tinham níveis de bilirrubina $\geq 1,14$ mg/dL). Não há dados disponíveis em pacientes com bilirrubina $>2,8$ mg/dL. Não se observou um efeito de concentrações elevadas de ALT/AST sobre as concentrações totais de SN-38.

Outras populações especiais

Idade e gênero

A análise farmacocinética populacional em pacientes com idade entre 20 e 87 anos, dos quais 11% nos estudos anteriores e 6,9% no estudo NAPOLI-3 tinham ≥ 75 anos, sugere que a idade não teve efeito clinicamente significativo na exposição ao irinotecano e ao SN-38.

O gênero foi identificado como uma covariável significativa na análise farmacocinética populacional, com um aumento de 28% na AUC do irinotecano e um aumento clinicamente significativo de 32% na AUC do SN-38 em mulheres, quando não ajustado para qualquer outra covariável.

Etnia

A análise farmacocinética populacional mostra que a AUC do irinotecano é 32% menor em participantes de etnia asiática quando comparados a participantes de outras etnias, o que é clinicamente significativo.

Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* indicam que o irinotecano, o SN-38 e um outro metabólito, ácido carboxílico aminopentano (APC), não inibem as isoenzimas do citocromo P-450.

Em uma análise farmacocinética populacional, a farmacocinética do irinotecano total e do SN-38 total não foi alterada pela coadministração de 5-FU/LV. No estudo NAPOLI-3, a AUC de irinotecano diminuiu 33% e a C_{max} de SN-38 aumentou 23% após a coadministração com oxaliplatina.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Estudo NAPOLI-3

Na análise de exposição-segurança focada nos dados de 360 indivíduos incluídos no estudo NAPOLI-3 e tratados com 50 mg/m² de ONIVYDE® em combinação com 5-FU, LV e oxaliplatina, a probabilidade de diarreia de Grau 3 ou superior ou neutropenia de Grau 3 ou superior pareceu aumentar com a exposição crescente tanto de irinotecano quanto de SN-38. Não foi encontrada uma relação entre exposição e eficácia estatisticamente significativa.

Estudo NAPOLI-1

Em uma análise agrupada de 353 pacientes, um C_{max} plasmático de SN-38 mais elevado foi associado a uma maior probabilidade de apresentar neutropenia, e um C_{max} total plasmático mais elevado foi associado a uma maior probabilidade de ocorrência de diarreia.

No estudo NAPOLI-1, exposições plasmáticas mais altas de irinotecano total e SN-38 em pacientes no braço de tratamento de ONIVYDE® +5-FU/LV foram associadas a OS e PFS mais longos, bem como a ORR mais altas (taxa de resposta objetiva).

Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose única e repetida em camundongos, ratos e cães, os órgãos-alvo da toxicidade foram o trato gastrointestinal e o sistema hematológico. A gravidade dos efeitos foi dose relacionada e reversível. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) em ratos e cães após 90 minutos de infusão intravenosa de ONIVYDE® administrado uma vez a cada 3 semanas durante 18 semanas foi de 155 mg/m².

Em estudos farmacológicos de segurança em cães, ONIVYDE® não teve efeito nos parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, eletrocardiográficos ou respiratórios em doses de até 18 mg/kg ou 360 mg/m². Não foram observados achados indicativos de toxicidade relacionada ao SNC nos estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos.

Potencial genotóxico e carcinogênico

Não foram realizados estudos de genotoxicidade com ONIVYDE®. O irinotecano não lipossomal e o SN 38 foram genotóxicos *in vitro* no teste de aberração cromossômica em células CHO, bem como no teste de micronúcleos em camundongos. No entanto, em outros estudos com irinotecano, eles demonstraram ser desprovidos de qualquer potencial mutagênico no teste de Ames.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ONIVYDE®. Para o irinotecano não lipossomal, em ratos tratados uma vez por semana durante 13 semanas com a dose máxima de 150 mg/m², nenhum tumor relacionado ao tratamento foi relatado 91 semanas após o término do tratamento. Nestas condições, houve uma tendência linear significativa com a dose para a incidência de pólipos do estroma endometrial do corpo uterino combinados e sarcomas do estroma endometrial. Devido ao seu mecanismo de ação, o irinotecano é considerado um potencial carcinogênico.

Toxicidade reprodutiva

Nenhum estudo de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento foi realizado com ONIVYDE.

O irinotecano não lipossomal foi teratogênico em ratos e coelhos em doses inferiores à dose terapêutica humana. Em ratos, os filhotes nascidos de animais tratados e com anormalidades externas apresentaram diminuição da fertilidade. Isso não foi observado em filhotes morfológicamente normais. Em ratas grávidas houve diminuição do peso placentário e na prole, diminuição da viabilidade fetal e aumento de anormalidades comportamentais.

O irinotecano não lipossomal causou atrofia dos órgãos reprodutores masculinos em ratos e cães após doses diárias múltiplas de 20 mg/kg e 0,4 mg/kg, respectivamente. Estes efeitos foram reversíveis após a cessação do tratamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ONIVYDE® é contraindicado em casos de histórico de hipersensibilidade grave ao irinotecano ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item Composição, e durante a amamentação (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

ONIVYDE® é uma formulação de irinotecano lipossomal com diferentes propriedades farmacocinéticas em comparação com o irinotecano não lipossomal. A concentração e dosagem são diferentes em comparação com os irinotecanos não lipossomais.

ONIVYDE® não é equivalente a outras formulações não lipossomais de irinotecano e não deve ser trocado.

No número limitado de pacientes com exposição prévia ao irinotecano não lipossomal, não foi demonstrado nenhum benefício de ONIVYDE®.

Mielossupressão/neutropenia

Recomenda-se a monitorização por hemograma completo durante o tratamento com ONIVYDE®. Os pacientes devem estar cientes do risco de neutropenia e da relevância da febre. A neutropenia febril (temperatura corporal > 38°C e contagem de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) deve ser tratada com urgência no hospital com antibióticos intravenosos de amplo espectro. Sepses com neutropenia febril e consequente choque séptico com desfecho fatal foi observada em pacientes com adenocarcinoma pancreático metastático tratados com ONIVYDE®.

Em pacientes que apresentaram eventos hematológicos graves, recomenda-se uma redução da dose ou interrupção do tratamento (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Pacientes com insuficiência grave da medula óssea não devem ser tratados com ONIVYDE®.

Histórico de irradiação abdominal prévia aumenta o risco de neutropenia grave e neutropenia febril após o tratamento com ONIVYDE®. Monitoramento cuidadoso das contagens sanguíneas é recomendado, e o uso de fatores de crescimento mieloide deve ser considerado para pacientes com histórico de irradiação abdominal. Deve-se ter cautela em pacientes recebendo administração concomitante de ONIVYDE® com irradiação.

Pacientes com glicuronidação deficiente da bilirrubina, como os que possuem síndrome de Gilbert, podem apresentar maior risco de mielossupressão quando recebem terapia com ONIVYDE®.

Efeitos imunossupressores e vacinas

A administração de vacinas com vírus vivo ou vivo-atenuado em pacientes imunocomprometidos por medicamentos quimioterápicos, incluindo ONIVYDE®, pode resultar em infecções graves ou fatais; portanto, a vacinação com uma vacina de vírus vivo ou vivo-atenuado devem ser evitadas. Podem ser administradas vacinas mortas ou inativadas; no entanto, a resposta a essas vacinas podem ser reduzidas.

Interações com indutores fortes do CYP3A4

ONIVYDE® não deve ser administrado com indutores fortes da enzima CYP3A4, como anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina), rifampicina, rifabutina e erva de São João, a menos que não haja alternativas terapêuticas. A dose inicial apropriada para pacientes que tomam esses anticonvulsivantes ou outros indutores fortes não foi definida. Deve-se considerar a substituição por terapias não indutoras de enzimas pelo menos 2 semanas antes do início da terapia com ONIVYDE® (ver seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Interações com inibidores fortes de CYP3A4 ou inibidores fortes de UGT1A1

ONIVYDE® não deve ser administrado com fortes inibidores da enzima CYP3A4 (por exemplo, sumo de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). Inibidores potentes do CYP3A4 devem ser descontinuados pelo menos 1 semana antes do início da terapia com ONIVYDE®.

ONIVYDE® não deve ser administrado com fortes inibidores da UGT1A (por exemplo, atazanavir, gemfibrozil, indinavir), a menos que não haja alternativas terapêuticas.

Diarreia

ONIVYDE® pode causar diarreia grave e potencialmente fatal. ONIVYDE® não deve ser administrado a pacientes com obstrução intestinal ou doença intestinal inflamatória crônica.

A diarreia pode ocorrer precocemente (início em ≤ 24 horas após o início de ONIVYDE®) ou tardiamente (> 24 horas) (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Em pacientes com diarreia precoce ou sintomas colinérgicos, a atropina terapêutica e profilática deve ser considerada, a menos que seja contraindicada. Os pacientes devem ser alertados sobre o risco de diarreia tardia que pode ser debilitante e potencialmente fatal, uma vez que fezes moles ou aquosas persistentes podem resultar em desidratação, desequilíbrio eletrolítico, colite, ulceração gastrointestinal, infecção ou sepse.

Assim que ocorrerem as primeiras fezes líquidas, o paciente deve começar a ingerir grandes volumes de bebidas contendo eletrólitos. Os pacientes devem ter loperamida (ou equivalente) prontamente disponível para iniciar o tratamento para diarreia tardia. A loperamida deve ser iniciada na primeira ocorrência de fezes malformadas ou amolecidas ou no primeiro aparecimento de movimentos intestinais mais frequentes do que o normal (máximo de 16 mg/dia). A loperamida deve ser administrada até que o paciente esteja sem diarreia por pelo menos 12 horas. Para ajudar a evitar diarreia grave, parar o consumo de produtos que contenham lactose, manter a hidratação e adotar uma dieta com baixo teor de gordura.

Se a diarreia persistir enquanto o paciente estiver em uso de loperamida por mais de 24 horas, deve-se considerar a adição de suporte antibiótico oral (por exemplo, fluoroquinolona por 7 dias). A loperamida não deve ser usada por mais de 48 horas consecutivas devido ao risco de íleo paralítico. Se a diarreia persistir por mais de 48 horas, interrompa a loperamida, monitore, reponha os eletrólitos e continue o suporte antibiótico até a resolução dos sintomas associados. Um novo ciclo de tratamento não deve ser iniciado até que a diarreia se resolva para Grau ≤ 1 (2-3 evacuações/dia a mais do que a frequência pré-tratamento).

Após diarreia de Grau 3 ou 4, a dose subsequente de ONIVYDE® deve ser reduzida (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Reações colinérgicas

A diarreia de início precoce pode ser acompanhada por sintomas colinérgicos, como rinite, aumento da salivação, rubor, diaforese, bradicardia, miose e hiperperistaltismo. Em caso de sintomas colinérgicos, deve-se administrar atropina.

Reação de hipersensibilidade, incluindo reações agudas relacionadas à infusão

Reações à infusão consistindo principalmente de erupção cutânea, urticária, edema periorbital ou prurido foram relatadas em pacientes recebendo tratamento com ONIVYDE®. Novos eventos (todos de grau 1 ou grau 2) ocorreram geralmente precocemente durante o tratamento com ONIVYDE® com apenas 2 em 10 pacientes apresentando eventos após a quinta dose. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo

reação aguda à infusão, reação anafilática/anafilactóide e angioedema. ONIVYDE® deve ser descontinuado em caso de reações graves de hipersensibilidade (ver item 8-Posologia e Modo de usar).

Procedimento de Whipple anterior

Os pacientes com histórico de cirurgia de Whipple têm um risco mais elevado de infecções graves após ONIVYDE® em associação com 5-FU e leucovorina. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de infecções.

Eventos tromboembólicos

ONIVYDE® foi associado a eventos tromboembólicos, como embolia pulmonar, trombose venosa e tromboembolismo arterial. Um histórico médico completo deve ser obtido para identificar pacientes com múltiplos fatores de risco, além da neoplasia subjacente. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de tromboembolismo e aconselhados a entrar em contato com seu médico ou enfermeiro imediatamente caso ocorram tais sinais ou sintomas.

Toxicidade pulmonar

Eventos do tipo Doença Pulmonar Intersticial (DPI) levando a fatalidades ocorreram em pacientes recebendo irinotecano não lipossomal. No estudo NAPOLI-3, foi relatada pneumonite em 0,3% dos pacientes que receberam ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina e 5-FU/LV. Os fatores de risco incluem doença pulmonar pré-existente, uso de medicamentos pneumotóxicos, uso de fatores estimulante de colônias ou ter recebido radioterapia anteriormente. Pacientes com fatores de risco devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sintomas respiratórios antes e durante o tratamento com ONIVYDE®. Um padrão retículo nodular na radiografia de tórax foi observado em uma pequena porcentagem de pacientes incluídos em um estudo clínico com irinotecano. Dispneia recente ou progressiva, tosse e febre devem levar à interrupção do tratamento com ONIVYDE®, enquanto se aguarda avaliação diagnóstica. ONIVYDE® deve ser descontinuado em pacientes com diagnóstico confirmado de DPI (ver item 8-Posologia e Modo de usar).

Insuficiência renal

A segurança de ONIVYDE® em pacientes com insuficiência renal grave ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$) não foi estabelecida, portanto, seu uso não é recomendado nessa população. (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Insuficiência hepática

Os pacientes com hiperbilirrubinemia apresentaram concentrações mais elevadas de SN-38 total (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS) e, por conseguinte, o risco de neutropenia é aumentado. O monitoramento regular de hemogramas completos deve ser realizado em pacientes com bilirrubina total de 1,0 a 2,0 mg/dL. ONIVYDE® deve ser utilizado com cautela nesses pacientes. O uso de ONIVYDE® deve ser evitado em pacientes com bilirrubina $> 2,0 \text{ mg/dL}$ ou aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) $> 2,5$ vezes o limite superior normal (LSN) ou > 5 vezes LSN se houver metástase hepática.

É necessário ter cautela quando ONIVYDE® é administrado em associação com outros medicamentos hepatotóxicos, especialmente em pacientes com comprometimento hepático pré-existente.

Pacientes com baixo peso (índice de massa corporal $< 18,5 \text{ kg/m}^2$)

No estudo clínico avaliando ONIVYDE® + 5-FU/LV (NAPOLI-1), 5 de 8 pacientes com baixo peso apresentaram reações adversas de grau 3 ou 4, principalmente mielossupressão, enquanto 7 dos 8 pacientes necessitaram de modificação de dose, como atraso da dose, redução ou descontinuação. Deve-se ter cuidado ao usar ONIVYDE® em pacientes com índice de massa corporal $< 18,5 \text{ kg/m}^2$.

Excipientes

Este medicamento contém 33,1 mg de sódio por frasco, equivalente a 1,65% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Mulheres com potencial para engravidar/contracepção em homens e mulheres

Mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ONIVYDE® e 7 meses depois. Homens devem usar preservativos durante e 4 meses após o tratamento com ONIVYDE®.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de ONIVYDE® em mulheres grávidas. ONIVYDE® pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas, uma vez que o principal componente, o irinotecano, demonstrou ser embriotóxico e teratogênico em animais (ver o item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Dados de segurança pré-clínica). Portanto, com base nos resultados de estudos em animais e no mecanismo de ação do irinotecano, ONIVYDE® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário. Se ONIVYDE® for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento, a paciente deve ser informada sobre o potencial risco para o feto.

Categoria “C” de risco na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

É desconhecido se ONIVYDE® ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Devido ao potencial para reações adversas graves de ONIVYDE® em lactentes, ONIVYDE® é contraindicado durante a amamentação (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES). As pacientes não devem amamentar até um mês após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados sobre o impacto de ONIVYDE® na fertilidade em humanos. Foi demonstrado que o irinotecano não lipossomal causa atrofia dos órgãos reprodutores masculinos e femininos após múltiplas doses diárias de irinotecano em animais (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Antes de iniciar a administração de ONIVYDE®, considere aconselhar os pacientes sobre a preservação dos gametas.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

ONIVYDE® tem influência moderada na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Durante o tratamento, os pacientes devem ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As informações sobre interações medicamentosas com ONIVYDE® são referenciadas na literatura científica publicada para o irinotecano não lipossomal.

Interações que afetam o uso de ONIVYDE®:

- Indutores fortes de CYP3A4

Pacientes recebendo concomitantemente irinotecano não lipossomal e anticonvulsivantes indutores da enzima CYP3A4, fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina, reduziram substancialmente a exposição ao irinotecano (redução de AUC em 12% com erva de São João, 57% - 79% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina) e SN-38 (AUC redução de 42% com erva de São João, 36% - 92% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina). Portanto, a coadministração de ONIVYDE® com indutores de CYP3A4 pode reduzir a exposição sistêmica de ONIVYDE®.

- Inibidores fortes de CYP3A4 e inibidores de UGT1A1

Pacientes recebendo concomitantemente irinotecano não lipossomal e cetozonazol, um inibidor de CYP3A4 e UGT1A1, aumentaram a exposição a SN 38 em 109%. Portanto, a coadministração de ONIVYDE® com outros inibidores do CYP3A4 (por exemplo, suco de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) pode aumentar a exposição sistêmica de ONIVYDE®. Com base na interação medicamentosa de irinotecano não lipossomal e cetozonazol, a coadministração de ONIVYDE® com outros inibidores de UGT1A1 (por exemplo, atazanavir, genfibrozila, indinavir, regorafenibe) também pode aumentar a exposição sistêmica de ONIVYDE®.

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

- Agentes antineoplásicos (incluindo flucitosina como pró-fármaco para 5-fluorouracila)

Os efeitos adversos do irinotecano, como mielossupressão, podem ser exacerbados por outros agentes antineoplásicos com um perfil de efeito adverso semelhante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ONIVYDE® deve ser armazenado sob refrigeração, em temperatura entre +2°C e +8°C. Não congelar o produto. Manter o frasco dentro da embalagem original para proteger da luz.

O prazo de validade do medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Sob o ponto de vista microbiológico, recomenda-se que o produto seja utilizado imediatamente após sua diluição.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a diluição, manter em temperatura ambiente (até 25°C) por não mais que 6 horas desde o momento da preparação até o final da infusão OU manter sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por não mais que 24 horas desde o momento da diluição até o final da infusão. Proteger da luz e não congelar.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

ONIVYDE é uma suspensão lipossomal isotônica, opaca branca a ligeiramente amarela, com um pH de 7,2 e uma osmolaridade de 295 mOsm/kg.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ONIVYDE® só deve ser prescrito e administrado a pacientes por profissionais de saúde com experiência no uso de terapias anticâncer.

ONIVYDE® não é equivalente a formulações não lipossomais de irinotecano e não deve ser trocado.

POSOLOGIA

ONIVYDE® não deve ser administrado como agente único e o tratamento deve ser mantido até a progressão da doença ou até não ser mais tolerado pelo paciente.

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracila e leucovorina (1ª linha de tratamento):

ONIVYDE®, oxaliplatina, leucovorina e 5-fluorouracila devem ser administrados sequencialmente. A dose e regime recomendados de ONIVYDE® é de 50 mg/m² por via intravenosa durante 90 minutos, seguido de oxaliplatina 60 mg/m² por via intravenosa durante 120 minutos, seguida por LV 400 mg/m² por via intravenosa durante 30 minutos, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa durante 46 horas, administrados a cada 2 semanas.

A oxaliplatina pode ser descontinuada se não for bem tolerada e o tratamento com ONIVYDE + 5-FU/LV pode ser continuado.

A dose inicial recomendada de ONIVYDE® em pacientes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 é inalterada e permanece em 50 mg/m² administrada por via intravenosa durante 90 minutos (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracila e leucovorina (em pacientes que apresentaram progressão da doença após terapia à base de gencitabina):

ONIVYDE®, leucovorina e 5-fluorouracila devem ser administrados sequencialmente. A dose e regime recomendados de ONIVYDE® é de 70 mg/m² por via intravenosa durante 90 minutos, seguido de LV 400

mg/m² por via intravenosa durante 30 minutos, seguido por 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa durante 46 horas, administrados a cada 2 semanas.

Uma dose inicial reduzida de ONIVYDE® de 50 mg/m² deve ser considerada para pacientes homozigotos para o alelo UGT1A1*28 (ver itens 9. REAÇÕES ADVERSAS e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Um aumento da dose de ONIVYDE® para 70 mg/m² deve ser considerado em ciclos subsequentes, se esta dose for tolerada.

- Pré-medicação

Recomenda-se que os pacientes recebam pré-medicação com doses padrão de dexametasona (ou um corticosteroide equivalente) juntamente com um antagonista 5-HT₃ (ou outro antiemético) pelo menos 30 minutos antes da infusão de ONIVYDE®.

- Ajustes de dose

Todas as modificações de dose devem ser baseadas na pior toxicidade precedente. A dose de LV não requer ajustes.

a) ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracilo e leucovorina (1ª linha de tratamento)

Tabela 4: Modificações de dose recomendadas para ONIVYDE® + oxaliplatina + 5-FU/LV (1ª linha de tratamento)

Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE do NCI¹	Ajuste de ONIVYDE® + oxaliplatina + 5-FU	
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até ser alcançado um número absoluto de neutrófilos ≥ 2.000 células/mm³ (2x10⁹/L)	
Neutropenia Grau 3 ou Grau 4 (contagem de neutrófilos < 1.000 células/mm³) ou Neutropenia febril	Primeira ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE, oxaliplatina e 5-FU em 20% (correspondendo a 80% das doses originais).
	Segunda ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE, oxaliplatina e 5-FU em mais 15% (correspondendo a 65% das doses originais).
	Terceira ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE, oxaliplatina e 5-FU em mais 15% (correspondendo a 50% das doses originais).
	Quarta ocorrência	Descontinuar o tratamento
Trombocitopenia Leucopenia (grau 3 ou 4) Outras toxicidades grau 3 ou 4	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até ser alcançado um número de plaquetas ≥ 100.000 plaquetas/mm³ (100x10⁹/L). As modificações da dose devido a leucopenia, trombocitopenia ou outras toxicidades são baseadas na classificação de toxicidade do NCI e são idênticas às recomendadas acima para neutropenia.	
Toxicidades não hematológicas²		
Diarreia	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até a diarreia reduzir para ≤ grau 1 (2 a 3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
Diarreia Grau 3 ou 4	Primeira ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE®, oxaliplatina e 5-FU em 20% (correspondendo a 80% das doses originais).
	Segunda ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE®, oxaliplatina e 5-FU em mais 15% (correspondendo a 65% das doses originais).

Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE do NCI ¹	Ajuste de ONIVYDE® + oxaliplatina + 5-FU	
	Terceira ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE®, oxaliplatina e 5-FU em mais 15% (correspondendo a 50% das doses originais).
	Quarta ocorrência	Descontinuar o tratamento.
Síndrome de mão-pé <i>Grau 3 ou 4</i>	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Toxicidade neurocerebelar de qualquer grau ou toxicidade cardíaca de Grau ≥2	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Neuropatia sensorial periférica	Grau 2 persistente	Reduzir a dose de oxaliplatina em 20% (correspondendo a 80% das doses originais);
	Grau 3, com recuperação antes do próximo ciclo	Reduzir a dose de oxaliplatina em mais 15% (correspondendo a 65% das doses originais);
	Grau 3 recorrente:	Reduzir a dose de oxaliplatina em mais 15% (correspondendo a 50% das doses originais);
	Grau 3 persistente ou Grau 4:	descontinuar a oxaliplatina;
Reação anafilática	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Doença pulmonar intersticial	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Todas as outras toxicidades ^{2,3} <i>Grau 3 ou 4</i>	Primeira ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE®, oxaliplatina e 5-FU em 20% (correspondendo a 80% das doses originais).
	Segunda ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE®, oxaliplatina e 5-FU em mais 15% (correspondendo a 65% das doses originais).
	Terceira ocorrência	Reduzir as doses de ONIVYDE®, oxaliplatina e 5-FU em mais 15% (correspondendo a 50% das doses originais).
	Quarta ocorrência	Descontinuar o tratamento.

¹ CTCAE do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos, versão vigente do *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Câncer dos EUA);

² Não é necessário ajuste de dose para astenia e alopecia de qualquer grau e anorexia Grau 3.

³ Na ocorrência de náusea e vômito Grau ≥3, reduzir a dose apenas se ocorrer toxicidade apesar da terapia antiemética otimizada.

Os pacientes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28 devem iniciar ONIVYDE na mesma dose e os mesmos ajustes de dose devem ser aplicados.

b) ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracila e leucovorina (em pacientes que apresentaram progressão da doença após terapia à base de gencitabina):

Para os pacientes que iniciam o tratamento com 50 mg/m² de ONIVYDE® e não aumentam a dose para 70 mg/m², a primeira redução da dose recomendada é para 43 mg/m² e a segunda redução da dose é para 35 mg/m². Os pacientes que requeiram mais reduções da dose devem descontinuar o tratamento.

Os pacientes conhecidamente homozigóticos para UGT1A1*28 e sem toxicidades relacionadas com o medicamento durante o primeiro ciclo de terapêutica (dose reduzida de 50 mg/m²) podem ter a dose de ONIVYDE® aumentada para uma dose total de 70 mg/m² em ciclos subsequentes com base na tolerância individual do paciente.

Tabela 5: Modificações de dose recomendadas para ONIVYDE® + 5-FU/LV para toxicidades de Grau 3-4 para pacientes não homozigotos para UGT1A1*28

Grau de toxicidade (valor) de acordo com os CTCAE ¹ do NCI	Ajuste de ONIVYDE® + 5-FU (em pacientes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
Toxicidades hematológicas		
Neutropenia	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até ser alcançado um número absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 células/mm ³	
Neutropenia Grau 3 ou Grau 4 (< 1.000 células/mm ³) ou Neutropenia febril	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE® para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²).
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE® para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²).
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Trombocitopenia Leucopenia	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até ser alcançado um número de plaquetas ≥ 100.000 plaquetas/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 hematológicas ² :		
Diarreia	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até a diarreia reduzir para ≤ grau 1 (2 a 3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
Diarreia Grau 3 ou 4	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE® para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE® para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Náuseas/vômitos	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até as náuseas/vômitos baixarem para ≤ grau 1 ou para o nível verificado antes do início da terapia (linha de base)	
Náuseas/vômitos Grau 3 ou 4 (apesar de terapia antiemética)	Primeira ocorrência	Otimizar a terapia antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE® para 50 mg/m ²
	Segunda ocorrência	Otimizar a terapia antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE® para 43 mg/m ²
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Toxicidades hepáticas, renais, respiratórias ou outras ² Grau 3 ou 4	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até a reação adversa baixar para ≤ grau 1	
	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE® para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE® para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Reação anafilática	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Doença pulmonar intersticial	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos versão vigente do *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Câncer dos EUA)

² Não é necessário ajuste de dose para astenia e alopecia de qualquer grau e anorexia Grau 3.

Tabela 6: Modificações de dose recomendadas para ONIVYDE® + 5-FU/LV para toxicidades de Grau 3 e 4 em pacientes homozigotos para UGT1A1*28

Grau de toxicidade (valor) de acordo com o CTCAE v 4.0 ¹ do NCI	Ajuste de ONIVYDE® /5-FU (em pacientes homozigóticos para UGT1A1*28) sem aumento prévio ³ para 70 mg/m ²)	
Reações adversas² Grau 3 ou 4	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapia até o evento adverso baixar para ≤ grau 1	
	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE® para 43 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU conforme indicado na Tabela 5
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE para 35 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU conforme indicado na Tabela 5
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Reação anafilática	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento
Doença pulmonar intersticial	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos, versão vigente do *National Cancer Institute* (Instituto Nacional do Câncer dos EUA)

² Não é necessário ajuste de dose para astenia e alopecia de qualquer grau e anorexia Grau 3. ³ No caso de um aumento da dose de ONIVYDE® para 70 mg / m², se tolerado em ciclos subsequentes, as modificações de dose recomendadas devem seguir a Tabela 3.

Populações especiais

Insuficiência hepática

Nenhum estudo dedicado à insuficiência hepática foi conduzido com ONIVYDE®. O uso de ONIVYDE® deve ser evitado em pacientes com bilirrubina > 2,0 mg/dL (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) ou aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) > 2,5 vezes o limite superior normal (LSN) ou > 5 vezes LSN se houver metástase hepática.

Insuficiência renal

Nenhum estudo dedicado à insuficiência renal foi conduzido com ONIVYDE®. Nenhum ajuste de dose é recomendado em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (ver itens 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). ONIVYDE® não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência renal grave (CLcr < 30 mL/min).

Idoso

Quarenta e nove por cento (49,6%) no NAPOLI-3 e quarenta e um por cento (41%) no estudo NAPOLI-1 dos pacientes tratados com ONIVYDE® em todo o programa clínico tinham ≥ 65 anos. Nenhum ajuste de dose é recomendado.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ONIVYDE® em crianças e adolescentes com idade <18 anos não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

MODO DE USAR

ONIVYDE® é para uso intravenoso. O concentrado deve ser diluído antes da administração e administrado em uma única infusão intravenosa durante 90 minutos.

Precauções a serem adotadas antes de manusear ou administrar o medicamento

ONIVYDE® é um medicamento citotóxico. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e roupas protetoras ao manusear ou administrar ONIVYDE®. Se houver contato com a pele, lavar imediatamente e completamente com água e sabão. Se houver contato com mucosas, lavar completamente com água. Grávidas não devem manusear ONIVYDE®.

Instruções de diluição

1. ONIVYDE® é fornecido como uma suspensão lipossomal estéril em uma concentração de 4,3 mg/mL e deve ser diluído antes da administração usando uma agulha de calibre não superior a 21 gauge;
2. Dilua com solução injetável de glicose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma dispersão da dose apropriada de ONIVYDE® em um volume final de 500 mL;
3. Misture a dispersão diluída por inversão suave;
4. A dispersão diluída é límpida a ligeiramente branca a ligeiramente opalescente e isenta de partículas visíveis;
5. Para condições de conservação após diluição do medicamento, ver item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.

Instruções de administração:

1. Técnicas assépticas devem ser seguidas durante a preparação da infusão.
2. ONIVYDE® destina-se a uma única administração. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.
3. Para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com adenocarcinoma metastático de pâncreas, ONIVYDE® deve ser administrado antes da oxaliplatina, que é seguida pela LV, e por último 5-FU.
4. Para o tratamento de adenocarcinoma metastático do pâncreas em pacientes adultos com progressão da doença após terapia à base de gencitabina, ONIVYDE® deve ser administrado antes da leucovorina (LV) que é seguida pela fluorouracila (5-FU).
5. ONIVYDE® não deve ser administrado como injeção em *bolus* ou sem diluição.
6. Deve-se ter cuidado para evitar extravasamento e o local de infusão deve ser monitorado quanto a sinais de inflamação.
7. Caso ocorra extravasamento, recomenda-se a lavagem do local com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e/ou água estéril e aplicação de gelo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluoracila e leucovorina (NALIRIFOX):

As seguintes reações adversas, relacionadas com a administração de ONIVYDE®, foram notificadas em 370 pacientes tratados em combinação com oxaliplatina/5-FU/LV, que não tinham recebido anteriormente quimioterapia para o adenocarcinoma de pâncreas metastático.

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 20\%$) foram diarreia, náuseas, astenia, neutropenia, neuropatia periférica, vômitos, diminuição do apetite, trombocitopenia e anemia. As reações adversas mais frequentes e graves ($\geq 5\%$ Grau 3 ou 4) foram diarreia, náuseas, vômitos, diminuição do apetite, astenia, neutropenia, anemia, neuropatia periférica e hipocalcemia.

As reações adversas observadas com ONIVYDE® que levaram à sua descontinuação permanente ocorreram em 9,5% dos pacientes; a reação adversa mais frequente que resultou em descontinuação foi neutropenia. Reduções de dose de ONIVYDE® devido a eventos adversos (independentemente da avaliação de causalidade) ocorreram em 52,4% dos pacientes; os eventos adversos mais frequentes que necessitaram de redução de dose ($\geq 5\%$) foram diarreia, náuseas, neutropenia e astenia.

ONIVYDE® foi interrompido devido a eventos adversos (independentemente da avaliação de causalidade) em 1,9% dos pacientes; os eventos adversos mais frequentes que exigiram interrupção foram reações de hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão que ocorreram em 0,5% dos pacientes.

ONIVYDE® em combinação com 5-fluoracila e leucovorina:

As seguintes reações adversas, relacionadas com a administração de ONIVYDE®, foram reportadas em 264 pacientes com adenocarcinoma metastático do pâncreas, tratados após progressão da doença após terapia à base de gencitabina,.

As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 20\%$) com uso ONIVYDE® + 5-FU/LV foram: diarreia, náuseas, vômitos, diminuição do apetite, neutropenia, fadiga, astenia, anemia, estomatite e pirexia. As reações adversas graves mais comuns ($\geq 2\%$) com uso de ONIVYDE® foram diarreia, vômito, neutropenia febril, náusea, pirexia, sepse, desidratação, choque séptico, pneumonia, insuficiência renal aguda e trombocitopenia.

As taxas de reações adversas que levaram à descontinuação permanente do tratamento foram de 11% para o braço de ONIVYDE® +5-FU/LV.

As reações adversas relatadas com maior frequência que levaram à descontinuação foram infecção e diarreia para o braço de ONIVYDE® +5-FU/LV.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta seção são derivadas dos dados do estudo e da experiência pós-comercialização de ONIVYDE®.

As reações adversas que podem ocorrer durante o tratamento com ONIVYDE® estão resumidas abaixo e são apresentadas por classe de sistema de órgãos e categoria de frequência (Tabela 7). 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 comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)* e frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7: Reações adversas notificadas durante o tratamento com ONIVYDE®.

Classes de sistemas de órgãos Frequência*	Em combinação com oxaliplatina/ 5-FU/LV (no estudo NAPOLI-3)	Em combinação com 5-FU/LV (no estudo NAPOLI-1 e na experiência pós-comercialização)
Infecções e infestações		
Comum	Sepse, infecção do trato urinário, infecção por cândida, nasofaringite	Choque séptico, sepse, pneumonia, gastroenterite, candidíase oral
Incomum	Diverticulite, pneumonia, abscesso anal, infecção febril, gastroenterite, infecção das mucosas, infecção fúngica oral, infecção por <i>Clostridium difficile</i> , conjuntivite, furúnculo, herpes simplex, laringite, periodontite, erupção pustulosa. Sinusite, infecção dentária, infecção fúngica vulvovaginal	Septicemia biliar
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. cistos e pólipos)		
Incomum	Edema peritumoral	
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático		
Muito comum	Anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia
Comum	Neutropenia febril, leucopenia, linfopenia	Neutropenia febril, linfopenia
Incomum	Pancitopenia, anemia hemolítica	
Distúrbios do sistema imunitário		
Incomum	Hipersensibilidade	Hipersensibilidade
Desconhecido		Reação anafilática/anafilactóide, Angioedema
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Muito comum	Hipocalemia, perda de apetite	Hipocalemia, hipomagnesemia, desidratação, perda de apetite

Comum	Desidratação, hiponatremia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia	Hipoglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoalbuminemia
Incomum	Desequilíbrio eletrolítico, hipercalcemia, morte celular, hipocloremia, gota, hiperglicemia, hipercalemia, carência de ferro, desnutrição	-
Distúrbios psiquiátricos		
Comum	-	Insônia
Incomum	Insônia, estado confusional, depressão, neurose	
Distúrbios do sistema nervoso		
Muito comum	Neuropatia periférica, disgeusia, parestesia	Tonturas
Comum	Tremor, neurotoxicidade, disestesia, síndrome colinérgica, cefaleia, tonturas	Síndrome colinérgica, disgeusia
Incomum	Convulsões, hemorragia cerebral. Isquemia cerebral, AVC isquêmico, anosmia, ageusia, perturbação do equilíbrio, hipersonia, hipostesia, incapacidade intelectual, letargia, deficiência da memória, pré-síncope, síncope, ataque isquêmico transitório	-
Distúrbios oculares		
Comum	Visão turva	-
Incomum	Irritação ocular, Acuidade visual diminuída	
Distúrbios do ouvido e do labirinto		
Incomum	Vertigens	-
Distúrbios cardíacos		
Comum	Taquicardia	Hipotensão
Incomum	Angina pectoris, Infarto agudo do miocárdio, Palpitações	
Distúrbios vasculares		
Comum	Hipotensão, Episódios tromboembólicos	Episódios tromboembólicos
Incomum	Hipertensão, Frieza periférica, Hematoma, Flebite	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Comum	Embolismo pulmonar, soluços, dispneia, epistaxe	Embolia pulmonar, Dispneia, Disfonia
Incomum	Dor orofaríngea, tosse, hiperóxia, inflamação nasal, atelectasia, disfonia, pneumonite	Hipóxia, doença intersticial pulmonar (incluindo pneumonite)
Distúrbios gastrointestinais		
Muito comum	Diarreia, náuseas, vômitos, dor/ desconforto abdominal, estomatite	Diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, estomatite
Comum	Colite, enterocolite, constipação, boca seca, flatulência, distensão abdominal, dispepsia, doença do refluxo gastroesofágico, hemorroidas, disfagia	Colite, Hemorroidas
Incomum	Toxicidade gastrointestinal, obstrução duodenal, incontinência anal, afta, disestesia oral, dor na	Esofagite, Proctite

	boca, distúrbio da língua, fissura anal, queilite angular, disquesia, parestesia oral, cárie dentária, eructação, distúrbio gástrico, gastrite, perturbação gengival, dor gengival, hematoquezia, hiperestesia dos tecidos dentários, íleo paralítico, inchaço labial, ulceração da boca, espasmo esofágico, doença periodontal, hemorragia retal	
Distúrbios hepatobiliares		
Comum	Hiperbilirrubinemia	
Incomum	Colangite, hepatite tóxica, colestase, citólise hepática	
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito comum	Alopecia	Alopecia
Comum	Pele seca, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupção cutânea, hiperpigmentação cutânea	Prurido
Incomum	Prurido, hiperidrose, dermatite bolhosa, dermatite esfoliativa generalizada, eritema, toxicidade das unhas, pápula, petéquias, psoríase, pele sensível, esfoliação cutânea, lesão da pele, telangiectasia, urticária	Urticária, Erupção cutânea, Descoloração das unhas
Desconhecido		Eritema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Comum	Fraqueza muscular, mialgia, espasmos musculares	-
Incomum	Artralgia, dor nas costas, dor óssea, dor na extremidade, poliartrite	-
Distúrbios renais e urinários		
Comum	Lesão renal aguda	Insuficiência renal aguda
Incomum	Comprometimento renal, insuficiência renal, disúria, proteinúria	-
Distúrbios das mamas e do aparelho reprodutor		
Incomum	Secura vulvovaginal	-
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração		
Muito comum	Astenia, inflamação da mucosa	Pirexia, Edema periférico, Inflamação das mucosas, Astenia
Comum	Pirexia, edema, arrepios	Edema
Incomum	Mal-estar geral, deterioração geral do estado físico, inflamação, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, estado gripal, dor torácica não cardíaca, dor axilar, dor no peito, hipotermia, dor, inchaço do rosto, intolerância à temperatura, xerose	-
Investigações		
Muito comum	Perda de peso	Perda de peso

Comum	Transaminases (ALT e AST) aumentadas, Fosfatase alcalina no sangue aumentada, Gamaglutamiltransferase aumentada, Creatinemia aumentada	Bilirrubina aumentada, Transaminases (ALT e AST) aumentadas, Razão normalizada internacional aumentada
Incomum	Razão normalizada internacional aumentada, proteína total diminuída, depuração renal da creatinina diminuída, intervalo QT do ECG prolongado, número de monócitos aumentado, troponina I aumentada	-
Lesões, intoxicações e complicações de procedimentos		
Comum	Reação associada à infusão intravenosa	Reação associada a perfusão intravenosa,

* 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 seguintes reações adversas foram observadas:

Mielossupressão

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

Os eventos fatais foram neutropenia febril ou pancitopenia, cada um ocorrendo em 0,3% dos pacientes tratados no braço NALIRIFOX.

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

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

Neutropenia/leucopenia

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

Leucopenia de Grau 3 ou 4 ocorreu em 0,8% dos pacientes tratados com NALIRIFOX.

No estudo NAPOLI-3, no qual ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina/5-FU/LV (NALIRIFOX) foi comparado à gencitabina associada a nab-paclitaxel (Gem+NabP), os dados de segurança demonstraram uma maior incidência de neutropenia reportada no braço Gem+NabP. Neutropenia Grau 3 ou 4, redução da contagem de neutrófilos e neutropenia febril ocorreram em 14,1%, 9,7% e 1,9% (respectivamente) dos pacientes tratados com NALIRIFOX.

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

Neutropenia/leucopenia foi a toxicidade hematológica importante mais notável. A neutropenia de grau 3 ou superior ocorreu mais frequentemente em pacientes tratados com ONIVYDE® + 5-FU/LV (27,4%) quando comparado com pacientes tratados com 5-FU/LV (1,5%). Febre/sepsis neutropênica ocorreu com mais frequência no braço da combinação ONIVYDE® +5-FU/LV [em 4 pacientes (3,4%)] em comparação com o braço controle de 5-FU/LV [em 1 paciente (0,7%)].

Trombocitopenia

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

Trombocitopenia de Grau 3 ou 4 ocorreu em 0,5% dos pacientes tratados com NALIRIFOX.

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

Trombocitopenia de grau 3 ou superior ocorreu em 2,6% dos pacientes tratados com ONIVYDE® +5-FU/LV e 0% em pacientes tratados com 5-FU/LV.

Anemia

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

Anemia de Grau 3 ou 4 ocorreu em 7,3% dos pacientes tratados com NALIRIFOX.

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

Anemia de grau 3 ou superior ocorreu em 10,3% dos pacientes tratados com ONIVYDE® +5-FU/LV e em 6,7% dos pacientes tratados com 5-FU/LV.

Insuficiência renal aguda

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

No NAPOLI-3, insuficiência renal ocorreu em 0,3% dos pacientes e foi de Grau 3 ou 4; falência renal ocorreu com Graus 1 a 4 em 0,5% dos pacientes, dentre os quais 0,3% foram de Grau 3 ou 4; lesão renal aguda ocorreu com Graus 1 a 4 em 1,1% dos pacientes, dentre os quais 0,8% foram de Grau 3 ou 4 nos pacientes que receberam NALIRIFOX. Aumento da creatinina sanguínea ocorreu com Graus 1 a 4 em 1,4% dos pacientes, dentre os quais 0,3% foram de Grau 3 ou 4; redução da depuração renal de creatinina ocorreu com Graus 1 ou 2 em 0,3% dos pacientes que receberam NALIRIFOX. Houve um caso (0,3%) de falência renal com desfecho fatal no braço NALIRIFOX.

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

No NAPOLI-1, insuficiência renal e insuficiência renal aguda foram identificadas, geralmente em pacientes que apresentam depleção de volume devido a náuseas/vômitos e/ou diarreia. Insuficiência renal aguda foi relatada em 6 de 117 pacientes (5,1%) no braço ONIVYDE® +5-FU/LV.

Diarreia e reações adversas relacionadas

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

No estudo NAPOLI-3, os dados de segurança mostraram uma maior incidência de diarreia no braço NALIRIFOX, tanto para eventos de qualquer grau quanto para eventos de grau 3 ou 4. Diarreia de grau 1 a 4 ocorreu em 64,3% dos pacientes, enquanto diarreia de grau 3 ou 4 foi observada em 19,5% dos pacientes que receberam NALIRIFOX. Manifestações de reação colinérgica, incluindo rinite, rinorreia, hipersecreção salivar, rubor, ondas de calor e aumento do lacrimejamento, foram relatadas em pacientes tratados com NALIRIFOX.

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

No NAPOLI-1, ocorreu diarreia de Grau 3 ou Grau 4 em 12,8% dos pacientes recebendo ONIVYDE® +5-FU/LV. Para os pacientes com diarreia tardia, o tempo médio até ao início da diarreia tardia foi de 8 dias desde a dose anterior de ONIVYDE®. Diarreia de início precoce, geralmente aparecendo ≤ 24 horas após a administração da dose, pode ocorrer e geralmente é transitória. A diarreia de início precoce também pode ser acompanhada por sintomas colinérgicos que podem incluir rinite, aumento da salivação, rubor, diaforese, bradicardia, miose e hiperperistalse que podem induzir cólicas abdominais. O início precoce da diarreia ocorreu em 29,9% dos pacientes e eventos colinérgicos ocorreram em 3,4% dos pacientes recebendo ONIVYDE® +5-FU/LV.

Reação à infusão

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

No estudo NAPOLI-3, reação relacionada à infusão ocorreu em 1,4% dos pacientes que receberam NALIRIFOX. Todos os casos foram leves ou moderados (Graus 1 e 2).

ONIVYDE® em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

No NAPOLI-1, reações agudas à infusão foram relatadas no braço com ONIVYDE® +5-FU/LV.

Outras populações especiais

Idoso

No geral, não foram relatadas grandes diferenças clínicas na segurança entre pacientes ≥ 65 anos e pacientes < 65 anos.

ONIVYDE® em combinação com oxaliplatina, 5-fluorouracil e leucovorina:

No estudo NAPOLI-3, a mediana de idade foi de 65 anos (variando de 20 a 85 anos), sendo que 50,1% dos pacientes tinham pelo menos 65 anos de idade e 6,9% tinham 75 anos de idade ou mais. Os dados de segurança por faixa etária foram consistentes com os dados observados no braço NALIRIFOX da população geral.

ONIVYDE em combinação com 5-fluorouracil e leucovorina:

No NAPOLI-1, uma maior frequência de descontinuação foi observada para pacientes entre ≥ 65 anos e pacientes < 65 anos tratados com ONIVYDE® +5-FU /LV (14,8% vs 7,9%, respectivamente) e em alguns casos as reações adversas não foram resolvidas. Grau 3 ou superior e reações adversas graves emergentes do tratamento foram mais frequentes em pacientes < 65 anos (84,1% e 50,8%) em comparação com pacientes ≥ 65 anos (68,5% e 44,4%). Por outro lado, pacientes > 75 anos (n=12) apresentaram reações adversas graves mais frequentes, atraso na dose, redução da dose e descontinuação em comparação com pacientes ≤ 75 anos (n=105) quando tratados com ONIVYDE® +5-FU/LV no estudo de adenocarcinoma pancreático.

População asiática

No NAPOLI-1, em comparação com os caucasianos, observou-se uma menor incidência de diarreia em pacientes asiáticos [14 (19,2%) entre os 73 caucasianos apresentaram diarreia de grau ≥ 3 e 1 entre os 33 (3,3%) asiáticos apresentou diarreia de grau ≥ 3], mas maior incidência e maior gravidade da neutropenia. Em pacientes recebendo ONIVYDE® +5-FU/LV, a incidência de neutropenia $\geq$ Grau 3 foi maior entre pacientes asiáticos [18 de 33 (55%)] em comparação com pacientes caucasianos [13 de 73 (18%)]. Neutropenia febril /sepse neutropênica foi relatada em 6% dos pacientes asiáticos em comparação com 1% dos pacientes caucasianos. Isso é consistente com a análise farmacocinética da população que mostrou uma menor exposição ao irinotecano e uma maior exposição ao seu metabólito ativo SN 38 em asiáticos do que em caucasianos.

Pacientes com insuficiência hepática

Em estudos clínicos de irinotecano não lipossomal administrado em um esquema posológico semanal, os pacientes com níveis séricos totais de bilirrubina modestamente elevados (1,0 a 2,0 mg/dl) tiveram uma probabilidade significativamente maior de apresentar neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 no primeiro ciclo do que aqueles com níveis séricos de bilirrubina inferiores a 1,0 mg/dl.

Pacientes com procedimento de Whipple prévio

No estudo clínico avaliando ONIVYDE® +5-FU/LV, os pacientes submetidos ao procedimento de Whipple anteriormente apresentaram maior risco de infecções graves após o tratamento com ONIVYDE® +5-FU/LV [9 de 29 (30%)] em comparação com 11 de 88 (12,5%) pacientes sem procedimento de Whipple prévio.

Pacientes com alelo UGT1A1

Indivíduos que são homozigotos 7/7 para o alelo UGT1A1*28 têm risco aumentado de neutropenia por irinotecano não lipossomal. No NAPOLI-1, a frequência de neutropenia $\geq$ grau 3 nesses pacientes [2 de 7 (28,6%)] foi semelhante à frequência em pacientes não homozigotos para o alelo UGT1A1*28 que receberam uma dose inicial de ONIVYDE® de 70 mg/m² [30 de 110 (27,3%)] (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Essa observação não foi avaliada no NAPOLI-3.

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

No NAPOLI-1, 5 de 8 pacientes com baixo peso apresentaram uma reação adversa de grau 3 ou 4, principalmente mielossupressão, enquanto 7 dos 8 pacientes necessitaram de modificação da dose, como atraso na dose, redução da dose ou descontinuação da dose (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Essa observação não foi avaliada no NAPOLI-3.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica e nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, ONIVYDE® foi administrado em doses de até 210 mg/m² a pacientes com vários tipos de câncer. As reações adversas nesses pacientes foram semelhantes às relatadas com a dose e regime recomendados.

Foram notificados casos de sobredosagem com irinotecano não lipossomal em doses até aproximadamente duas vezes a dose terapêutica recomendada de irinotecano, que pode ser fatal. As reações adversas mais significativas notificadas foram neutropenia grave e diarreia grave.

Não há antídoto conhecido para superdosagem de ONIVYDE®. Cuidados de suporte devem ser instituídos para prevenir a desidratação devido à diarreia e para tratar quaisquer complicações infecciosas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0092

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Produzido por: Ipsen Pharma Biotech
Parc d'Activités du Plateau de Signes, 83870
Signes, França

Registrado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 4211 - Jacarepaguá – RJ
CNPJ: 42.374.207.0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800 - 703 - 3431



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/08/2026

SC0004_BU_PS_ONIVYDE_4,3MG/ML_SUS INJ