

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Онивайд пегилированный липосомальный, 4,3 мг/мл, концентрат для приготовления дисперсии для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иринотекан.

Один флакон 10 мл концентрата содержит 43 мг иринотекана в форме безводного свободного основания. В 1 мл концентрата содержится 4,3 мг иринотекана в форме безводного свободного основания.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления дисперсии для инфузий.

Опалесцирующая жидкость от белого до светло-желтого цвета.

pH концентрата 7,2, осмоляльность 295 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный показан для лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы в комбинации с 5-фторурацилом (5-ФУ) и лейковорином (ЛВ), у взрослых пациентов с прогрессированием заболевания после терапии гемцитабином.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный должен назначаться и применяться у пациентов только медицинским персоналом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный не эквивалентен нелипосомальной форме иринотекана и не должен им замещаться.

Режим дозирования

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный, лейковорин и 5-фторурацил следует вводить последовательно. Рекомендуемая доза и режим применения препарата Онивайд пегилированный липосомальный составляет 70 мг/м² внутривенно в течение 90 минут, с

последующим внутривенным введением лейковорина 400 мг/м² в течение 30 минут и затем - 5-фторурацила 2400 мг/м² в течение 46 часов, каждые две недели. Онивайд пегилированный липосомальный не следует применять в качестве монотерапии.

Рекомендуемая начальная доза препарата Онивайд пегилированный липосомальный у пациентов, являющихся гомозиготными носителями аллеля UGT1A1*28 составляет 50 мг/м² (см. разделы 4.8 и 5.1). Повышение дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 70 мг/м² возможно при последующих курсах терапии при хорошей переносимости препарата.

Премедикация

Не менее чем за 30 минут до инфузии препарата Онивайд пегилированный липосомальный рекомендуется премедикация стандартными дозами дексаметазона (или эквивалентного кортикостероида) совместно с антагонистами серотониновых 5HT₃-рецепторов (или другими противорвотными средствами).

Коррекция дозы

Любые изменения дозы препарата должны основываться на наихудшей предшествующей степени токсичности. Коррекции дозы лейковорина не требуется. При токсичности 1 или 2 степени изменение дозы препарата не рекомендуется. Как показано в таблицах 1 и 2, рекомендуется проводить коррекцию дозы в случае развития токсичности 3 или 4 степени при применении препарата Онивайд пегилированный липосомальный.

Пациентам, начинающим лечение препаратом Онивайд пегилированный липосомальный с дозы 50 мг/м² без повышения дозы до 70 мг/м², рекомендуется первое снижение дозы до 43 мг/м², а второе – до 35 мг/м². Пациентам, которым требуется дальнейшее снижении дозы, следует прекратить терапию.

Пациентам, которые являются гомозиготными носителями аллеля UGT1A1*28 и не имеют токсических проявлений, связанных с лекарственными препаратами, во время первого курса терапии (сниженная доза 50 мг/м²), допустимо повышение дозы Онивайд пегилированный липосомальный до 70 мг/м² в последующих курсах терапии при хорошей индивидуальной переносимости препарата.

Таблица 1. Рекомендуемые изменения дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином при развитии токсичности 3 или 4 степени у пациентов, не являющихся гомозиготными по аллелю UGT1 A1*28.

<i>Степень токсичности по шкале NCI CTCAE версия 4.0¹</i>	Коррекция дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный/5-ФУ (у пациентов, не являющихся гомозиготными по аллелю UGT1A1*28)
--	--

Гематологическая токсичность		
<u>Нейтропения</u>	Новый курс терапии не следует начинать до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов (АЧН) не достигнет $1500 \geq$ клеток/мм ³ .	
Степень 3 или 4 (<1000 клеток/мм ³) или <u>Нейтропеническая лихорадка</u>	1 случай	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1800 мг/м ²).
	2 случай	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1350 мг/м ²).
	3 случай	Прекратить терапию.
<u>Тромбоцитопения</u> <u>Лейкопения</u>	Новый курс терапии не следует начинать до тех пор, пока число тромбоцитов не достигнет ≥ 100000 клеток/мм ³ . Коррекция дозы при лейкопении и тромбоцитопении оценивается по шкале токсичности NCI CTCAE и соответствует разделу нейтропения, указанному выше в таблице.	
Негематологическая токсичность²		
<u>Диарея</u>	Новый курс терапии не следует начинать до тех пор, пока диарея не разрешится до ≤ 1 степени (на 2-3 акта дефекации в день больше, чем до лечения).	
Степень 2	Новый курс терапии не следует начинать до тех пор, пока диарея не разрешится до ≤ 1 степени (на 2-3 акта дефекации в день больше, чем до лечения).	
Степень 3 или 4	1 случай	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1800 мг/м ²).
	2 случай	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1350 мг/м ²).
	3 случай	Прекратить терапию.
<u>Тошнота/рвота</u>	Новый курс терапии не следует начинать до тех пор, пока тошнота/рвота не разрешится до ≤ 1 степени или до исходного уровня перед началом лечения.	
Степень 3 или 4 (несмотря на проведение противорвотной терапии)	1 случай	Скорректировать противорвотную терапию. Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² .
	2 случай	Скорректировать противорвотную терапию Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² .
	3 случай	Прекратить терапию.
<u>Любое проявление гепатотоксичности, нефротоксичности, респираторной токсичности и других² видов токсичности</u> Степень 3 или 4	Новый курс терапии не следует начинать до тех пор, пока нежелательные реакции не разрешатся до ≤ 1 степени.	
	1 случай	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1800 мг/м ²).
	2 случай	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² . Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1350 мг/м ²).
3 случай	Прекратить терапию.	
<u>Анафилактическая реакция</u>	1 случай	Прекратить терапию.

¹ NCI CTCAE версия 4.0 – Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.

² Кроме астении и анорексии; при астении и анорексии 3 степени коррекция дозы не требуется.

Таблица 2. Рекомендуемые изменения дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином при развитии токсичности 3 или 4 степени у пациентов гомозиготных по аллелю UGT1A1*28.

<i>Степень токсичности по шкале NCI CTCAE версия 4.0¹</i>	Коррекция дозы Онивайд пегилированный липосомальный/5-фторурацил (у пациентов, гомозиготных носителей аллеля UGT1A1*28 без предшествующего увеличения дозы³ до 70 мг/м²)	
Нежелательные реакции² Степень 3 или 4	Новый курс терапии не следует начинать до тех пор, пока нежелательные явления не разрешатся до ≤ 1 степени.	
	<i>1 случай</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ согласно таблице 1.
	<i>2 случай</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 35 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ согласно таблице 1.
	<i>3 случай</i>	Прекратить терапию.

¹ NCI CTCAE версия 4.0 – Общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0.

² Кроме астении и анорексии; при астении и анорексии 3 степени коррекция дозы не требуется.

³ В случае увеличения дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 70 мг/м², если это допустимо в последующих курсах, рекомендуется изменять дозы согласно таблице 1.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Специальных исследований по применению препарата Онивайд пегилированный липосомальный с участием пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный не рекомендуется у пациентов с концентрацией общего билирубина более 2,0 мг/дл или аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2,5 раза превышающей верхнюю границу нормы (ВГН) или в 5 раз превышающей ВГН при наличии метастазов в печени (см. раздел 4.4.).

Пациенты с нарушением функции почек

Специальных исследований по применению препарата Онивайд пегилированный липосомальный с участием пациентов с нарушением функции почек не проводилось. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется (см. разделы 4.4. и 5.2). Применение препарата Онивайд

пегилированный липосомальный у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

41 % пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях препарата Онивайд пегилированный липосомальный, были в возрасте 65 лет и старше. У пациентов данной возрастной группы коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Онивайд пегилированный липосомальный у детей и подростков в возрасте до 18 лет (включительно) не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный предназначен для внутривенного введения. Перед применением концентрат разбавляют и проводят однократную внутривенную инфузию в течение 90 минут. Подробная информация приведена в разделе 6.6.

Меры предосторожности перед применением препарата или при работе с ним

Онивайд пегилированный липосомальный является цитотоксическим препаратом. При работе с препаратом или при его введении необходимо использовать перчатки, защитные очки и одежду. Беременные сотрудницы не должны допускаться к работе с препаратом Онивайд пегилированный липосомальный.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к иринотекану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный – это липосомальная форма иринотекана с другими фармакокинетическими свойствами по сравнению с нелипосомальной формой иринотекана. Концентрация и дозировка отличаются от концентрации и дозировки нелипосомальной формы иринотекана.

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный не эквивалентен нелипосомальной форме иринотекана и не должен им замещаться.

У ограниченного числа пациентов, ранее принимавших нелипосомальную форму иринотекана, не было продемонстрировано преимуществ при терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный.

Миелосупрессия/нейтропения

Во время терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный рекомендуется контролировать общий анализ крови. Пациенты должны знать о риске развития нейтропении и возможности развития нейтропенической лихорадки (фебрильной нейтропении). Медиана времени до максимального снижения количества нейтрофилов в крови ≥ 3 степени составляет 23 дня (диапазон 8–104 дней) после применения первой дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный. При развитии фебрильной нейтропении (температура тела > 38 С и количество нейтрофилов ≤ 1000 клеток/мм³) необходима срочная госпитализация пациента и внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия. При нейтропенической лихорадке или уменьшении абсолютного числа нейтрофилов ниже 1500 клеток/мм³ применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный должно быть отложено. У пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный, отмечались случаи развития сепсиса с нейтропенической лихорадкой с последующим септическим шоком и летальным исходом.

Пациентам, у которых возникли тяжелые гематологические реакции, рекомендуется снижение дозы или прекращение терапии (см. раздел 4.2). Пациентам с тяжелой недостаточностью костного мозга не следует назначать препарат Онивайд пегилированный липосомальный.

У пациентов, ранее получавших лучевую терапию на область брюшной полости, увеличивается риск развития тяжелой нейтропении и фебрильной нейтропении после применения препарата Онивайд пегилированный липосомальный. Рекомендуется проводить тщательный контроль показателей крови, а также рассмотреть возможность использования миелоидных факторов роста у пациентов с лучевой терапией области брюшной полости в анамнезе. Следует проявлять осторожность при ведении пациентов, которые одновременно с применением препарата Онивайд пегилированный липосомальный, получают лучевую терапию.

У пациентов со сниженной глюкуронизацией билирубина (например, пациенты с синдромом Жильбера) может быть повышен риск развития миелосупрессии при терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный.

По сравнению с пациентами европеоидной расы, у пациентов монголоидной расы повышен риск развития тяжелой и фебрильной нейтропении после терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный совместно с 5-ФУ/ЛВ (см. разделы 4.8 и 5.2).

Иммуносупрессивные эффекты и вакцинация

Введение живой или живой аттенуированной вакцины пациентам с ослабленным иммунитетом вследствие применения химиотерапевтических лекарственных препаратов, включая препарат Онивайд пегилированный липосомальный, может привести к развитию серьезных инфекционных осложнений, иногда с летальным исходом; поэтому следует

избегать введения живой вакцины. Можно проводить вакцинацию инактивированной вакциной, однако, ответ на такие вакцины может быть снижен.

Взаимодействие с сильными индукторами изофермента CYP3A4

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный, не следует применять совместно с сильными индукторами изофермента CYP3A4, такими как противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин), рифампицин, рифабутин и зверобой продырявленный, кроме тех случаев, когда нет альтернативных методов лечения. Начальная доза для пациентов, принимающих противосудорожные препараты или другие сильные индукторы, не установлена. Следует рассмотреть возможность замены на терапию препаратами, не индуцирующими фермент CYP3A4, по крайней мере за 2 недели до начала терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный (см. раздел 4.5).

Взаимодействие с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 или UGT1A1

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный, не следует применять совместно с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, грейпфрутовый сок, кларитромицин, индинавир, итраконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, вориконазол). Следует прекратить применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 по крайней мере за 1 неделю до начала терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный.

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный не следует применять совместно с сильными ингибиторами изофермента UGT1A1 (например, атазанавир, гемфиброзил, индинавир), кроме тех случаев, когда нет альтернативных методов лечения.

Диарея

Диарея может возникнуть в ранние сроки после начала применения препарата Онивайд пегилированный липосомальный (через ≤ 24 часа) или в поздние сроки (более чем через 24 часа) (см. раздел 4.8).

У пациентов с ранним возникновением диареи следует рассмотреть возможность применения атропина в терапевтических и профилактических целях и при отсутствии противопоказаний. Пациенты должны быть осведомлены о риске возникновения отсроченной (поздней) диареи, которая может быть изнурительной и, в редких случаях, жизнеугрожающей, так как частый жидкий или водянистый стул может привести к обезвоживанию, электролитному дисбалансу, колиту, изъязвлению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инфекционным осложнениям или сепсису.

Как только у пациента впервые появляется жидкий стул, ему следует начать пить большие объемы жидкостей, содержащих электролиты. Для начала лечения поздней диареи у пациентов в домашней аптечке должен быть лоперамид (или аналогичный препарат).

Лоперамид следует начинать принимать при первом появлении полуоформленного или жидкого стула или как только появились признаки усиления моторики кишечника. Лоперамид следует продолжать принимать, пока не пройдет по крайней мере 12 часов после прекращения диареи.

Если на фоне приема лоперамида диарея сохраняется более 24 часов, следует рассмотреть возможность добавления пероральной антибактериальной терапии (например, фторхинолон в течение 7 дней). Лоперамид не следует применять более 48 часов подряд из-за риска развития паралитической кишечной непроходимости. Если диарея продолжается более 48 часов, следует прекратить прием лоперамида, проверить и заменить жидкости, содержащие электролиты, и продолжить терапию антибиотиками до исчезновения сопутствующих симптомов.

Применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный следует отложить до тех пор, пока диарея не разрешится до ≤ 1 степени (на 2-3 акта дефекации в день больше, чем до лечения). Препарат Онивайд пегилированный липосомальный не следует назначать пациентам с непроходимостью кишечника и хроническим воспалительным заболеванием кишечника, пока заболевание не разрешится.

После прекращения диареи 3 или 4 степени следует уменьшить следующую дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный (см. раздел 4.2).

Холинергические эффекты

Раннее начало диареи может сопровождаться появлением холинергических симптомов, таких как ринит, повышенное слюноотделение, приливы, брадикардия, повышенное потоотделение, миоз и усиленная перистальтика. При появлении холинергических симптомов следует назначить атропин.

Острая инфузионная реакция и связанные с инфузией реакции

У пациентов, получавших терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный, были зарегистрированы инфузионные реакции, представленные в основном сыпью, крапивницей, периорбитальным отеком или зудом. Новые случаи (1 или 2 степени) обычно появлялись в ранние сроки терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный, и только у 2 из 10 пациентов было отмечено появление реакций после введения пятой дозы препарата. Возможно развитие реакции гиперчувствительности, в том числе острой инфузионной реакции, анафилактической/анафилактоидной реакции и ангионевротического отека. Применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный следует прекратить при развитии тяжелых реакций гиперчувствительности.

Предшествующая операция Уиппла (панкреатодуоденальная резекция)

У пациентов, перенесших операцию Уиппла, существует более высокий риск развития серьезных инфекционных осложнений после применения препарата Онивайд пегилированный липосомальный в сочетании с 5-ФУ/ЛВ (см. раздел 4.8). Пациенты должны находиться под наблюдением, для выявления признаков развития инфекций.

Нарушения со стороны сосудов

Применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный было связано с тромбоэмболическими осложнениями, такими как тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоз и артериальная тромбоэмболия. Для того, чтобы выявить пациентов с множественными факторами риска в дополнение к основному заболеванию (новообразование), необходимо собрать подробный медицинский анамнез пациента. Пациента следует проинформировать о признаках и симптомах тромбоэмболии и необходимости немедленно связаться с врачом или медсестрой при их возникновении.

Токсическое поражение легких

У пациентов, получавших нелипосомальную форму иринотекана, наблюдались случаи, похожие на интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), приводящие к летальному исходу. В клинических исследованиях с препаратом Онивайд пегилированный липосомальный подобных случаев зарегистрировано не было. Факторы риска включают в себя: исходно имеющееся заболевание легких, применение пневмотоксичных лекарственных средств, колониестимулирующих факторов или предшествующую лучевую терапию. Пациенты с факторами риска должны находиться под пристальным наблюдением для оценки симптомов со стороны дыхательной системы до и во время терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный. На рентгенограммах органов грудной полости у небольшого процента пациентов, включенных в клиническое исследование иринотекана, выявлялся ретикуло-узелковый паттерн. При появлении или прогрессировании одышки, кашля и лихорадки следует сразу прекратить лечение препаратом Онивайд пегилированный липосомальный и дождаться результатов диагностики. При подтверждении диагноза ИЗЛ препарат Онивайд пегилированный липосомальный следует отменить.

Нарушение функции печени

У пациентов с гипербилирубинемией были отмечены более высокие концентрации общего SN-38 (см. раздел 5.2), и поэтому риск нейтропении был выше. Пациентам с концентрацией общего билирубина 1,0 – 2,0 мг/дл следует проводить регулярный контроль показателей общего анализа крови. Следует проявлять осторожность при ведении пациентов с нарушениями функции печени (билирубин в > 2 раза выше ВГН; трансаминазы в > 5 раз выше ВГН). Следует соблюдать осторожность при применении препарата Онивайд пегилированный

липосомальный, в сочетании с другими гепатотоксическими лекарственными препаратами, особенно у пациентов с исходно имеющимся нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

У пациентов с выраженным нарушением функции почек препарат Онивайд пегилированный липосомальный не применялся (см. раздел 5.2).

Пациенты с низкой массой тела (индекс массы тела < 18,5 кг/м²)

В клиническом исследовании препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ у 5 из 8 пациентов с низкой массой тела отмечались нежелательные реакции 3 или 4 степени, в основном миелосупрессия. Вместе с тем, 7 из 8 пациентам требовалось изменение дозы/режима терапии, такое как отложенное введение препарата, снижение дозы или прекращение терапии. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Онивайд пегилированный липосомальный у пациентов с индексом массы тела < 18,5 кг/м².

Вспомогательные вещества

В 1 мл препарата Онивайд пегилированный липосомальный содержится 0,144 ммоль (3,31 мг) натрия. Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Информация о взаимодействии препарата Онивайд пегилированный липосомальный с другими лекарственными препаратами доступна в опубликованной научной литературе о нелипосомальной форме иринотекана.

Взаимодействия, влияющие на применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный

Сильные индукторы CYP3A4

У пациентов на фоне совместной терапии нелипосомальной формой иринотекана и противосудорожными препаратами, индуцирующими фермент CYP3A4, такими как фенитоин, фенобарбитал или карбамазепин, было отмечено значительное снижение экспозиции иринотекана (снижение AUC на 12 % при применении зверобоя продырявленного, на 57–79 % при применении фенитоина, фенобарбитала или карбамазепина) и SN-38 (снижение AUC на 42 % при применении зверобоя продырявленного, на 36–92 % при применении фенитоина, фенобарбитала или карбамазепина). Таким образом, совместное применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный с индукторами фермента CYP3A4 может снизить его системное воздействие.

Сильные ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы UGT1A1

У пациентов на фоне совместной терапии нелипосомальной формой иринотекана и кетоконазолом ингибитором CYP3A4 и UGT1A1, экспозиция SN-38 повышалась на 109 %. Поэтому системное воздействие препарата Онивайд пегилированный липосомальный может увеличиваться при его совместном применении с сильными ингибиторами фермента CYP3A4 (например, грейпфрутовый сок, кларитромицин, индинавир, итраконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, вориконазол). Основываясь на лекарственном взаимодействии нелипосомальной формы иринотекана и кетоконазола, можно сделать вывод, что при совместном применении препарата Онивайд пегилированный липосомальный с другими ингибиторами UGT1A1 (например, атазанавир, гемфиброзил, индинавир, регорафениб) его системное воздействие также может увеличиваться.

На основании популяционного фармакокинетического анализа был сделан вывод, что совместное применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный и 5-ФУ/ЛВ не изменяет фармакокинетику препарата Онивайд пегилированный липосомальный.

Противоопухолевые препараты (включая флуцитозин в качестве пролекарства 5-фторурацила)

Нежелательные реакции, связанные с применением иринотекана, такие как миелосупрессия, могут усугубляться применением других противоопухолевых препаратов, имеющих аналогичный профиль нежелательных реакций.

Неизвестно о взаимодействии препарата Онивайд пегилированный липосомальный (иринотекан) с другими лекарственными средствами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с детородным потенциалом во время лечения препаратом Онивайд пегилированный липосомальный и в течение семи месяцев после его окончания необходимо применять эффективные методы контрацепции.

Мужчинам во время терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный и в течение 4 месяцев после ее окончания следует использовать презервативы.

Беременность

Отсутствуют достаточные данные о применении препарата Онивайд пегилированный липосомальный у беременных женщин. Применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный в период беременности может причинить вред плоду, поскольку в исследованиях на животных была выявлена репродуктивная токсичность иринотекана (см. раздел 5.3). С учетом механизма действия и доклинических данных, не следует применять препарат Онивайд пегилированный липосомальный во время беременности без явной

необходимости. В случае применения препарата во время беременности или наступления беременности во время терапии препаратом, пациенты должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли препарат Онивайд пегилированный липосомальный или его метаболиты с грудным молоком у человека. Ввиду потенциального развития серьезных нежелательных реакций у детей, получающих грудное молоко, препарат Онивайд пегилированный липосомальный противопоказан при грудном вскармливании и в течение одного месяца после прекращения терапии.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Онивайд пегилированный липосомальный на фертильность человека. В исследованиях на животных нелипосомный иринотекан вызывал атрофию мужских и женских репродуктивных органов после многократного ежедневного введения (см. раздел 5.3). Рекомендуется проконсультировать пациентов по вопросам сохранения половых клеток перед началом применения препарата Онивайд пегилированный липосомальный.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения препаратом Онивайд пегилированный липосомальный пациентам следует с осторожностью управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности основан на клиническом исследовании NAPOLI-1. Следующие нежелательные реакции, расцененные как возможно или вероятно связанные с терапией препаратом Онивайд пегилированный липосомальный, были зарегистрированы у 264 пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, 147 из которых получали монотерапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный (100 мг/м²), а 117 получали препарат Онивайд пегилированный липосомальный (70 мг/м²) в комбинации с 5-ФУ/ЛВ.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота возникновения ≥ 20 %) при применении препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ были диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, нейтропения, утомляемость, астения, анемия, стоматит и гипертермия. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (частота возникновения ≥ 2 %) при применении препарата Онивайд пегилированный

липосомальный были диарея, рвота, фебрильная нейтропения, тошнота, гипертермия, сепсис, дегидратация, септический шок, пневмония, острая почечная недостаточность и тромбоцитопения.

Частота нежелательных реакций, приводящих к отмене терапии, была 11 % в группе препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ и 12 % в группе монотерапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводящей к отмене терапии в группе препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, были инфекции и диарея, а в группе монотерапии – рвота и диарея.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, описанные в разделе, основаны на данных исследований и пострегистрационном опыте применения препарата Онивайд пегилированный липосомальный.

Нежелательные реакции, которые могут возникнуть во время терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный перечислены в таблице 3 по системно-органным классам и частоте встречаемости. Частота встречаемости в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Таблица 3. Сводная таблица нежелательных реакций, связанных с применением препарата Онивайд пегилированный липосомальный

Частота встречаемости	Нежелательная реакция*
<i>Инфекции и инвазии</i>	
Часто:	Септический шок, сепсис, пневмония, фебрильная нейтропения, гастроэнтериты, кандидоз слизистой оболочки полости рта
Нечасто:	Билиарный сепсис
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто:	Нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения
Часто:	Лимфопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто:	Гиперчувствительность
Частота неизвестна:	Анафилактическая/анафилактоидная реакция, ангионевротический отек
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	

Очень часто:	Гипокалиемия, гипомагниемия, дегидратация, снижение аппетита
Часто:	Гипогликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия
<i>Психические нарушения</i>	
Часто:	Бессоница
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто:	Головокружение
Часто:	Холинергический синдром, дисгевзия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Часто:	Артериальная гипотензия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто:	Тромбоэмболия легочной артерии, эмболия, тромбоз глубоких вен
Нечасто:	Тромбоз
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто:	Одышка, дисфония
Нечасто:	Гипоксия
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто:	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе, стоматит
Часто:	Колит, гемморой
Нечасто:	Эзофагит, проктит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто:	Гипоальбуминемия
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень часто:	Алопеция
Часто:	Кожный зуд
Нечасто:	Крапивница, кожная сыпь, макулопапулезная сыпь, изменение цвета ногтей
Частота неизвестна:	Эритема
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто:	Острая почечная недостаточность
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Очень часто:	Гипертермия, периферические отеки, воспаление слизистых оболочек, утомляемость, астения

Часто:	Инфузионные реакции, отек
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Очень часто:	Снижение массы тела
Часто:	Повышение уровня билирубина, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение значения международного нормализованного отношения

* Частота встречаемости не может быть оценена по имеющимся данным в исследовании NAPOLI-1 из-за малого размера выборки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были отмечены в ходе клинического исследования NAPOLI-1.

Миелосупрессия

Миелосупрессия (нейтропения/лейкопения, тромбоцитопения и анемия) чаще наблюдалась у пациентов, получавших терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, по сравнению с контрольной группой, получающей 5-ФУ/ЛВ.

Нейтропения/Лейкопения

Нейтропения/лейкопения были наиболее важными проявлениями гематологической токсичности. Нейтропения 3 степени или выше чаще встречалась у пациентов, получавших терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ (27,4 %), по сравнению с контрольной группой, получавшей 5-ФУ/ЛВ (1,5 %). Нейтропеническая лихорадка/сепсис чаще наблюдались в группе пациентов, получавших терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ (у 4 пациентов (3,4 %)), по сравнению с контрольной группой, получавшей 5-ФУ/ЛВ (у 1 пациента (0,7 %)).

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения 3 степени или выше отмечалась у 2,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, и у 0 % пациентов в контрольной группе, получавшей 5-ФУ/ЛВ.

Анемия

Анемия 3 степени или выше отмечалась у 10,3 % пациентов, получавших терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, и у 6,7 % пациентов в контрольной группе, получавшей 5-ФУ/ЛВ.

Острая почечная недостаточность

Нарушение функции почек и острая почечная недостаточность наблюдались, как правило, у пациентов, которые были обезвожены в результате тошноты, рвоты и/или диареи. Острая почечная недостаточность была отмечена у 6 из 117 пациентов (5,1 %) получавших Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, у 10 из 147 пациентов (6,8 %) получавших монотерапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный, и у 6 из 134 пациентов (4,5 %), получавших 5-ФУ/ЛВ.

Диарея и связанные с ней нежелательные реакции

Диарея – это очень частая нежелательная реакция, приводящая к колиту, кишечной непроходимости, гастроэнтериту, повышенной утомляемости, обезвоживанию, снижению массы тела, нефротоксичности, гипонатриемии и гипокалиемии. Отмечались случаи нарушения функции почек и острой почечной недостаточности, обычно у пациентов, которые были обезвожены в результате сильной рвоты и/или диареи. В клиническом исследовании диарея 3 и 4 степени была зарегистрирована у 15 из 117 пациентов (12,8 %), получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ. У пациентов с поздней диареей медиана времени до начала диареи составила 8 дней после введения последней дозы Онивайд пегилированный липосомальный. Ранняя диарея, которая может возникать как правило не позднее 24 часов после введения очередной дозы, обычно имеет преходящий характер. Ранняя диарея может также сопровождаться появлением холинергических симптомов, таких как ринит, повышенное слюноотделение, приливы, повышенное потоотделение, брадикардия, миоз и усиленная перистальтика, которая может вызвать спазмы в животе. В клиническом исследовании в группе пациентов, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, ранняя диарея отмечалась у 35 пациентов (29,9 %), а холинергические симптомы – у 4 пациентов (3,4 %).

При развитии диареи 2–4 степени необходимо прекратить терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ и начать лечение диареи. После разрешения диареи до 1 степени можно возобновить применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный в сниженной дозе (см. раздел 4.2).

Инфузионная реакция

Инфузионные реакции были зарегистрированы у 8 из 117 пациентов (6,8 %) в группе, получавшей препарат Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, у 3 из 147 пациентов (2,0 %) в группе, получавшей препарат Онивайд пегилированный липосомальный в виде монотерапии, и у 8 из 134 пациентов (6,0 %) в группе, получавшей 5-ФУ/ЛВ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом, не было зарегистрировано значимых клинических различий в безопасности или эффективности между пациентами 65 лет и старше и пациентами младше 65 лет, хотя более высокая частота прекращения терапии (14,8 % против 7,9 %) была отмечена в первой группе пациентов, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, в исследовании NAPOLI-1, и в некоторых случаях нежелательные реакции не разрешились. В процессе терапии у пациентов < 65 лет чаще возникали нежелательные реакции 3 степени и выше и серьезные нежелательные реакции (84,1 % и 50,8 %), чем у пациентов 65 лет и старше (68,5 % и 44,4 %). Напротив, в исследовании с участием пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы было отмечено, что при лечении препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ у пациентов старше 75 лет (n = 12) чаще возникали серьезные нежелательные реакции, требовалась приостановка лечения, снижение дозы и прекращение терапии, чем у пациентов ≤ 75 лет (n = 105).

Пациенты монголоидной расы

По сравнению с пациентами европеоидной расы, у пациентов монголоидной расы реже наблюдалось развитие диареи [диарея 3 степени и выше отмечалась у 14 из 73 пациентов (19,2 %) европеоидной расы и у 1 из 33 пациентов (3,3 %) монголоидной расы], однако чаще развивалась нейтропения более тяжелой степени. У пациентов, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, отмечалась более высокая частота нейтропении 3 степени и выше у пациентов монголоидной расы [18 из 33 (55 %)] по сравнению с пациентами европеоидной расы [13 из 73 (18 %)]. Нейтропеническая лихорадка/нейтропенический сепсис наблюдались у 6 % пациентов монголоидной расы по сравнению с 1 % пациентов европеоидной расы. Это согласуется с популяционным фармакокинетическим анализом, который показал меньшую экспозицию иринотекана и более высокую экспозицию его активного метаболита SN-38 у пациентов монголоидной расы, чем у пациентов европеоидной расы.

Пациенты с нарушением функции печени

В клинических исследованиях с нелипосомальной формой иринотекана, вводимой еженедельно, у пациентов с умеренно повышенным исходным уровнем общего билирубина в сыворотке крови (от 1,0 до 2,0 мг/дл) была отмечена значительно большая вероятность развития нейтропении 3 или 4 степени в процессе первого курса терапии, чем у пациентов с уровнем билирубина менее 1,0 мг/дл.

Пациенты с предшествующей операцией Уиппла (панкреатодуоденальная резекция)

В клиническом исследовании с препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ у пациентов с предшествующей операцией Уиппла был более высокий риск развития серьезных инфекций после лечения препаратом Онивайд пегилированный

липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ [9 из 29 (30 %)] по сравнению с пациентами, у которых операции Уиппла в анамнезе не было [11 из 88 (12,5 %)].

Пациенты, имеющие аллель UGT1A1

У пациентов, гомозиготных носителей аллеля UGT1 A1*28, повышен риск развития нейтропении при применении нелипосомальной формы иринотекана. В клиническом исследовании с препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ у таких пациентов частота развития нейтропении 3 степени и выше [2 из 7 (28,6 %)] была аналогична частоте развития нейтропении у пациентов, негомозиготных по аллелю UGT1A1*28, которые получали начальную дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный 70 мг/м² [30 из 110 (27,3 %)] (см. раздел 5.1).

Пациенты с низкой массой тела (индекс массы тела <18,5 кг/м²)

В клиническом исследовании с препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ у 5 из 8 пациентов с низкой массой тела наблюдалось развитие нежелательных реакций 3 или 4 степени, в основном миелосупрессия. Вместе с тем у 7 из 8 пациентов требовалось изменение дозы/режима терапии, такое как отложенное введение препарата, снижение дозы или прекращение лечения (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
Тел.: +375-17-231-85-14
Факс: +375-17-252-53-58
Телефон отдела фармаконадзора: + 375(17) 242 00 29
Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, р-н Байконур, ул. А. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет 2»
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Тел.: +7 (7172) 78-99-11
Эл. почта: farm@dari.kz
<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
Тел.: +996 (312) 21 92 78
Эл. почта: dlsmi@pharm.kg
<http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях препарат Онивайд пегилированный липосомальный применялся в дозах до 210 мг/м² у пациентов с различными видами рака. У данных пациентов нежелательные реакции были аналогичны тем, о которых сообщалось при применении рекомендованной дозы и режима.

Сообщалось о случаях передозировки нелипосомальной формы иринотекана в дозе, примерно в два раза превышающей рекомендуемую терапевтическую дозу иринотекана, что может привести к летальному исходу. Наиболее значимыми нежелательными реакциями были тяжелая нейтропения и тяжелая диарея.

Антидот при передозировке препарата Онивайд пегилированный липосомальный неизвестен. Следует обеспечить максимально возможную поддерживающую терапию для предотвращения обезвоживания вследствие диареи и для лечения любых инфекционных осложнений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества. Ингибиторы топоизомеразы 1 (TOP1). Иринотекан.

Код АТХ: L01CE02

Механизм действия

Действующим веществом препарата Онивайд пегилированный липосомальный является иринотекан (ингибитор топоизомеразы I), инкапсулированный в липидные двуслойные везикулы или липосомы.

Иринотекан является производным камптотецина. Камптотецины действуют как специфические ингибиторы фермента ДНК-топоизомеразы I. Иринотекан и его активный метаболит SN-38 обратимо связываются с комплексом топоизомеразы I-ДНК и вызывают одноцепочечные повреждения ДНК, которые блокируют вилку репликации ДНК и отвечают за цитотоксичность. Иринотекан метаболизируется под действием карбоксилэстеразы до активного метаболита SN-38. Метаболит SN-38 примерно в 1000 раз активнее иринотекана в качестве ингибитора топоизомеразы I, полученной из опухолевых клеточных линий человека и грызунов.

Фармакодинамические эффекты

В испытаниях на животных было показано, что препарат Онивайд пегилированный липосомальный увеличивает концентрацию иринотекана в плазме крови и продлевает воздействие активного метаболита SN-38 в месте расположения опухоли.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность препарата Онивайд пегилированный липосомальный была исследована в международном рандомизированном открытом контролируемом клиническом исследовании (NAPOLI-1), в котором изучались две схемы лечения пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы с документально подтвержденным прогрессированием заболевания после терапии гемцитабином или после терапии, содержащей гемцитабин. Исследование было разработано для оценки клинической эффективности и безопасности монотерапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный или препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ по сравнению с терапией 5-ФУ/ЛВ.

Пациентам в группе, получающей препарат Онивайд пегилированный липосомальный + 5-ФУ/ЛВ, назначался Онивайд пегилированный липосомальный в дозе 70 мг/м² внутривенно в течение 90 минут; с последующим внутривенным введением ЛВ в дозе 400 мг/м² в течение 30 минут, и затем – 5-ФУ в дозе 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов, с повторением курса

каждые 2 недели. Пациенты – гомозиготные носители аллеля UGT1A1*28 получали меньшую начальную дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный (см. раздел 4.2). Пациентам в группе, получающей 5-ФУ/ЛВ, назначался лейковорин в дозе 200 мг/м² внутривенно в течение 30 минут; затем внутривенное введение 5-ФУ в дозе 2000 мг/м² в течение 24 часов на 1, 8, 15 и 22 день каждого 6-недельного цикла. Пациенты в группе монотерапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный получали внутривенную инфузию препарата в дозе 100 мг/м² в течение 90 минут каждые 3 недели.

Ключевыми критериями отбора пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы для участия в клиническом исследовании NAPOLI-1 были: индекс общего состояния пациента по шкале Карновского (KPS) ≥ 70 , нормальный уровень билирубина, уровни трансаминаз в $\leq 2,5$ раза выше ВГН или в ≤ 5 раз выше ВГН для пациентов с метастазами в печени и уровень альбумина $\geq 3,0$ г/дл.

Были рандомизированы в общей сложности 417 пациентов: 117 пациентов – в группу терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный совместно с 5-ФУ/ЛВ, 151 пациент – в группу монотерапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный и 149 пациентов в группу терапии 5-ФУ/ЛВ. Демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания были сопоставимы в группах исследования.

В популяции пациентов, включенных в исследование (все рандомизированные) медиана возраста составляла 63 года (диапазон 31–87 лет), 57 % составляли мужчины, 61 % – пациенты европеоидной расы и 33 % – монголоидной расы. Средний исходный уровень альбумина составлял 3,6 г/дл, а исходный KPS составлял 90–100 у 55 % пациентов. Относительно проявления заболевания пациенты были распределены следующим образом: 68 % – с метастазами в печень и 31 % – с метастазами в легкие; 12 % пациентов ранее не получали терапии по поводу метастазов, 56 % пациентов ранее получали одну линию терапии по поводу метастазов, 32 % пациентов ранее получали 2 или более линий терапии по поводу метастазов.

Пациенты получали лечение до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Основным критерием эффективности была общая выживаемость (ОВ). Дополнительные критерии эффективности включали в себя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частоту объективного ответа (ЧОО). Результаты представлены в таблице 4. Общая выживаемость продемонстрирована на рисунке 1.

Таблица 4. Результаты эффективности, полученные в ходе клинического исследования NAPOLI-1

	Онивайд пегилированный липосомальный + 5-ФУ/ЛВ (N= 117)	5-ФУ/ЛВ (N= 119)
Общая выживаемость¹		
Число случаев смерти, n (%)	75 (64)	80 (67)
Медиана ОВ (месяцы)	6,1	4,2
(95 % ДИ)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Отношение рисков (95 % ДИ) ³	0,67 (0,49-0,92)	
p-значение ⁴	0,0122	
Выживаемость без прогрессирования^{1,2}		
Летальный исход или прогрессирование заболевания, n (%)	83 (71)	92 (77)
Медиана ВБП (месяцы)	3,1	1,5
(95 % ДИ)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Отношение рисков (95 % ДИ) ³	0,56 (0,41-0,75)	
p-значение ⁴	0,0001	
Частота объективного ответа²		
N	19	1
ЧОО (%)	16,2	0,8
95 % ДИ частоты ⁵	9,6; 22,9	0,0, 2,5
Различия частоты (95 % ДИ) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-значение ⁶	< 0,0001	

- 1 Медиана — это оценка медианы времени выживания по Каплану-Мейеру.
- 2 Согласно рекомендациям RECIST, версия 1.1.
- 3 Анализ модели Кокса
- 4 Нестратифицированный лог-ранговый критерий
- 5 На основании нормального приближения
- 6 Точный критерий Фишера

Сокращения: 5-ФУ/ЛВ – 5-фторурацил/лейковорин; ДИ – доверительный интервал

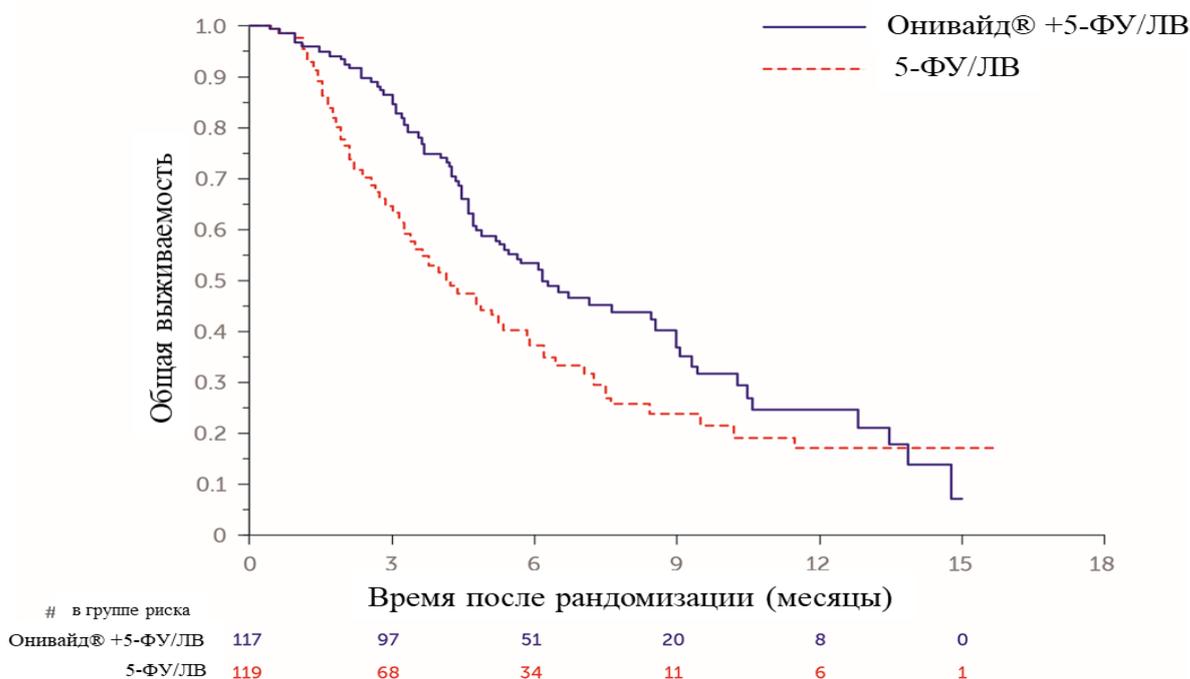


Рисунок 1. Общая выживаемость

У ограниченного числа пациентов, ранее получавших нелипосомальную форму иринотекана, не было продемонстрировано преимуществ при применении препарата Онивайд пегилированный липосомальный.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отозвало обязательство предоставлять результаты исследований препарата Онивайд пегилированный липосомальный во всех подгруппах педиатрической популяции при лечении аденокарциномы поджелудочной железы (информацию о применении у детей см. в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Липосомальная инкапсулированная форма иринотекана продлевает его циркуляцию и ограничивает распределение по сравнению с нелипосомальной формой иринотекана.

У пациентов с онкологическим заболеванием, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный, в виде монотерапии или в составе комбинированной химиотерапии, в дозе от 50 до 155 мг/м², оценивалась фармакокинетика общего количества иринотекана и его активного метаболита SN-38 в плазме крови. Фармакокинетические параметры общего

количества иринотекана и SN-38 после введения препарата Онивайд пегилированный липосомальный в дозе 70 г/м² представлены в таблице 5.

Таблица 5. Средние значения (\pm стандартное отклонение) общего количества иринотекана и общего количества SN-38

Анализируемый компонент	ФК-параметры	Единицы измерения	Препарат Онивайд пегилированный липосомальный среднее геометрическое (95 % ДИ) ^a 70 мг/м ² (n=353) ^b	Среднее значение (СО) для нелипосомальных форм иринотекана 125 мг/м ² (n=99) ^c
Общее количество иринотекана	AUC	ч x нг/мл	919228 (845653–999204)	10529 (3786)
	C _{макс.}	нг/мл	28353 (27761–28958)	1492 (452)
	Клиренс (Кл)	л/с/м ²	0,087 (0,080–0,094)	13,0 (5,6)
	Объем (V)	л/м ²	2,6 (2,6–2,7)	138 (60,9)
	t _{1/2} эффективный	ч	20,8 (19,4–22,3)	6,07 (1,19)
Общий SN-38	AUC	ч x нг/мл	341 (326–358)	267 (115)
	C _{макс.}	нг/мл	3,0 (2,9–3,1)	27,8 (11-6)
	t _{1/2} эффективный	ч	40,9 (39,8–42,0)	11,7 (4,29)

СО – стандартное отклонение;

AUC – площадь под фармакокинетической кривой "концентрация/время" (экстраполирована до бесконечности для препарата Онивайд пегилированный липосомальный, и AUC_{24ч} для нелипосомальной формы иринотекана);

C_{макс.} – максимальная концентрация в плазме крови;

t_{1/2} эффективный – эффективный период полувыведения;

^aЗначения рассчитаны на основе анализа популяционной ФК;

^bN=353 относится ко всем участникам, включенным в анализ популяционной ФК;

^cЗначения получены из опубликованных данных [Schaaf LJ et al. Clin Cancer Res. 2006 Jun 15;12:3782-91]

Распределение

Прямое измерение липосомальной формы иринотекана показывает, что 95 % иринотекана остается инкапсулированным в липосомы во время циркуляции. Нелипосомальная форма иринотекана имеет большой объем распределения (138 л/м²). Объем распределения препарата Онивайд пегилированный липосомальный в дозе 70 мг/м² составил 2,6 л/м², что позволяет предположить, что препарат Онивайд пегилированный липосомальный в значительной степени ограничен внутрисосудистой жидкостью.

Связывание с белками плазмы препарата Онивайд пегилированный липосомальный незначительно (< 0,44 % от общего количества иринотекана в препарате). Нелипосомальная форма иринотекана связывается с белками плазмы крови человека в умеренной степени (от 30 % до 68 %), а активный метаболит SN-38 — в высокой степени (примерно 95 %).

Биотрансформация

Иринотекан, высвобождаемый из липосомальной формы, следует метаболическому пути, аналогичному заявленному для нелипосомальной формы иринотекана.

Иринотекан метаболизируется под действием фермента карбоксилэстеразы с образованием активного метаболита SN-38. Исследования *in vitro* показывают, что иринотекан, SN-38 и другой метаболит, аминокислота карбоновой кислоты (APC), не ингибируют изоферменты цитохрома P-450. SN-38 впоследствии конъюгируется преимущественно ферментом УДФ-глюкуронилтрансферазой 1A1 (UGT1A1) с образованием метаболита глюкуронида. Активность UGT1A1 снижена у людей с генетическим полиморфизмом, например полиморфизм UGT1A1*28, который приводит к снижению активности ферментов. В популяционном фармакокинетическом анализе пациентов, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный, с использованием результатов подгруппы пациентов с генотипическим тестированием UGT1A1*28, в котором анализ скорректирован с учетом более низкой дозы, вводимой пациентам, являющимися гомозиготными по аллелю UGT1A1*28, было выявлено, что у пациентов, гомозиготных (N = 14) и негомозиготных (N = 244) по этому аллелю средние концентрации общего метаболита SN-38 в равновесном состоянии были 1,06 и 0,95 нг/мл, соответственно.

Элиминация

Распределение препарата Онивайд пегилированный липосомальный и нелипосомальной формы иринотекана у человека до конца не изучено.

Выведение с мочой нелипосомальной формы иринотекана составляет от 11 % до 20 %; метаболита SN-38 - менее 1 %, а SN-38 глюкуронида - 3 %. Кумулятивная экскреция иринотекана и его метаболитов (SN-38 и SN-38 глюкуронида) с желчью и мочой в течение 48 часов после приема нелипосомальной формы иринотекана у двух пациентов была в диапазоне от 25 % (100 мг/м²) до 50 % (300 мг/м²).

Нарушение функции почек

Специальных фармакокинетических исследований с участием пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Согласно популяционному фармакокинетическому анализу, нарушение функции почек от легкой до умеренной степени не влияло на экспозицию общего SN-38 после поправки на площадь поверхности тела. В анализ были включены 68 пациентов с нарушением функции почек умеренной степени (КК 30–59 мл/мин), 147 пациентов с легкой

степенью (КК 60–89 мл/мин) и 135 пациентов с нормальной функцией почек (КК > 90 мл/мин). Данных о пациентах с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) недостаточно для того, чтобы оценить его влияние на фармакокинетику (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции печени

Специальных фармакокинетических исследований с участием пациентов с нарушением функции печени не проводилось. В популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с исходной концентрацией общего билирубина 1–2 мг/дл (n = 19) отмечалось повышение средних концентраций общего SN-38 в равновесном состоянии на 37 % (0,98 [95 % ДИ: 0,94–1,02] и 1,29 [95 % ДИ: 1,11–1,5] нг/мл, соответственно) по сравнению с пациентами с исходной концентрацией билирубина < 1 мг/дл (n = 329); однако влияния повышенной концентрации АЛТ/АСТ на концентрацию общего SN-38 отмечено не было. Данные о пациентах с общим билирубином более чем в 2 раза выше ВГН отсутствуют.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

В популяционном фармакокинетическом анализе данных пациентов в возрасте от 28 до 87 лет, из которых 11 % были старше 75 лет, был сделан вывод, что возраст не имеет клинически значимого влияния на экспозицию иринотекана и метаболита SN-38.

В популяционном фармакокинетическом анализе данных 196 мужчин и 157 женщин был сделан вывод, что пол не имеет клинически значимого влияния на экспозицию иринотекана и метаболита SN-38 после поправки на площадь поверхности тела.

Этническая принадлежность

В популяционном фармакокинетическом анализе был сделан вывод, что у пациентов монголоидной расы средняя концентрация общего иринотекана в равновесном состоянии на 56 % ниже, чем у пациентов европеоидной расы (3,93 [95 % ДИ: 3,68–4,2] и 1,74 [95 % ДИ: 1,58–1,93] мг/л, соответственно), а средняя концентрация общего SN-38 в равновесном состоянии на 8 % выше, чем у пациентов европеоидной расы (0,97 [95 % ДИ: 0,92–1,03] и 1,05 [95 % ДИ: 0,98–1,11] нг/мл, соответственно).

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В объединенном анализе 353 пациентов было выявлено, что более высокая $C_{\text{макс}}$ SN-38 в плазме крови была связана с повышенной вероятностью развития нейтропении, а более высокая $C_{\text{макс}}$ общего иринотекана в плазме крови была связана с повышенной вероятностью возникновения диареи.

В клиническом исследовании, демонстрирующем эффективность препарата Онивайд пегилированный липосомальный, было отмечено, что высокая экспозиция общего количества иринотекана и SN-38 в плазме крови у пациентов в группе терапии препаратом Онивайд

пегилированный липосомальный совместно с 5-ФУ/ЛВ была ассоциирована с продолжительными ОБ и ВБП, а также с высокой ЧОО.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях острой и подострой токсичности на мышах, крысах и собаках органами-мишенями токсического воздействия были желудочно-кишечный тракт и кровеносная система. Тяжесть токсического эффекта зависела от дозы и была обратимой. Максимальная доза, не вызывающая нежелательных эффектов (NOAEL), у крыс и собак после 90-минутной внутривенной инфузии препарата Онивайд пегилированный липосомальный один раз в 3 недели в течение 18 недель составила 155 мг/м².

В исследованиях фармакологической безопасности у собак применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный в дозах до 18 мг/кг или 360 мг/м² не оказывало влияния на показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гемодинамические параметры, а также на параметры электрокардиограммы. В исследованиях токсичности многократных доз у крыс не было обнаружено данных, указывающих на токсическое действие на ЦНС.

Генотоксичность и возможное канцерогенное действие

Исследования генотоксичности препарата Онивайд пегилированный липосомальный не проводились. Нелипосомальная форма иринотекана и метаболит SN-38 продемонстрировали генотоксичность *in vitro* в тесте на хромосомную аберрацию на клетках яичника китайского хомячка, а также в микроядерном тесте *in vivo* на клетках мышей. Однако в других исследованиях с иринотеканом было показано, что в ходе проведения теста Эймса они не имеют какого-либо мутагенного потенциала.

Исследования канцерогенного действия препарата Онивайд пегилированный липосомальный не проводились. У крыс, получавших нелипосомальную форму иринотекана один раз в неделю в течение 13 недель в максимальной дозе 150 мг/м², не сообщалось о появлении каких-либо новообразований через 91 неделю после окончания введения препарата. При этих условиях наблюдалась значимая линейная тенденция зависимости между дозой и частотой возникновения эндометриальных стромальных полипов рога матки и эндометриальной стромальной саркомой. В связи с его механизмом действия, иринотекан считается потенциальным канцерогеном.

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности и эмбриофетотоксичности препарата Онивайд пегилированный липосомальный не проводились.

Нелипосомальная форма иринотекана оказывала тератогенное действие на крыс и кроликов в дозах ниже терапевтической для человека. У потомства крыс, рожденного от животных,

принимавших участие в испытании, и имеющих внешние аномалии, наблюдалось снижение фертильности. У потомства крыс без внешних аномалий такого эффекта не наблюдалось. У беременных крыс наблюдалось снижение веса плаценты, у потомства – снижение жизнеспособности плода и увеличение частоты развития поведенческих аномалий.

Нелипосомальная форма иринотекана вызывала атрофию мужских репродуктивных органов как у крыс, так и у собак после применения многократных суточных доз 20 мг/кг и 0,4 мг/кг, соответственно. Эти эффекты были обратимы после прекращения лечения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Липосомальные липиды:

ДСФХ

Холестерин

МПЭГ-2000-ДСФЭ

Прочие вспомогательные вещества:

Октасульфат сахарозы

2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновой кислоты

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности

Невскрытый флакон

3 года.

После разведения

Химическая и физическая стабильность разведенной дисперсии для инфузии была подтверждена при температуре 15–25 °С в течение 6 часов или в холодильнике (2–8 °С) в течение не более 24 часов.

С микробиологической точки зрения, препарат следует использовать сразу после разведения. Если раствор не используется немедленно, ответственность за время и условия хранения лежит на медицинском персонале.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл концентрата во флакон из прозрачного стекла (тип I), укупоренный серой пробкой из хлорбутила, обжатой алюминиевым колпачком, закрытым сверху защитной пластмассовой крышкой типа «flip off».

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонной пачке. Дополнительно возможно нанесение контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или другие манипуляции с препаратом

Онивайд пегилированный липосомальный – цитотоксический лекарственный препарат, при работе с которым следует соблюдать осторожность. Рекомендуется использовать перчатки, защитные очки и одежду. При попадании дисперсии на кожу немедленно промыть место соприкосновения водой с мылом. При попадании дисперсии на слизистые оболочки следует тщательно промыть водой. Беременные сотрудницы не должны допускаться к работе с препаратом Онивайд пегилированный липосомальный, учитывая цитотоксическую природу лекарственного средства.

Приготовление и применение раствора Онивайд пегилированный липосомальный

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный 4,3 мг/мл, концентрат для приготовления дисперсии для инфузий необходимо разбавить перед применением используя иглу размером не более 21G. Препарат разбавляют 5 % раствором глюкозы для инъекций или раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций для получения соответствующей дозы дисперсии, с разведением до окончательного объема раствора 500 мл. Перемешивают полученный раствор, осторожно переворачивая. Разбавленный раствор – прозрачный, светло-белого цвета, немного опалесцирующий, не содержит видимых частиц.

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный следует вводить перед лейковорином, после чего вводят 5-фторурацил. Препарат Онивайд пегилированный липосомальный нельзя вводить в виде болюсной инъекции или неразбавленной дисперсии.

Приготовление раствора должно производиться в асептических условиях. Препарат Онивайд пегилированный липосомальный предназначен для одноразового применения.

Следует проявлять осторожность во избежание экстравазации (попадания препарата в окружающие ткани при внутривенном введении), следить за местом инфузии на предмет признаков воспаления. В случае экстравазации рекомендуется промыть пораженное место раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций и/или стерильной водой, после приложить лед.

Условия хранения после разведения лекарственного средства см. в разделе 6.3.

Любые неиспользованные лекарственные средства или отходы должны быть утилизированы в соответствии с национальными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Лаборатории Сервье» / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937 0700

Факс: +7 (495) 937 0701

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан и Кыргызская Республика

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, г. Алматы, пр. Достык, 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Беларусь

Представительство УАО «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в

Республике Беларусь

220030, г. Минск. ул. Мясникова, 70, оф. 303

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

0001, г. Ереван, Северный проспект 1, бизнес центр «Норд»

Тел.: +374 10 505074

Эл. почта: mariam.antonyan@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Онивайд доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.