

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:

- проведения первой линии терапии метастатической аденокарциномы поджелудочной железы у взрослых пациентов, ранее не получавших терапию, в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом (5-ФУ) и лейковорином (ЛВ).
- лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы в комбинации с 5-ФУ и 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

Онивайд пегилированный липосомальный не следует применять в качестве монотерапии. Терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания или до наступления непереносимости пациентом.

Препарат Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

Препараты Онивайд пегилированный липосомальный, оксалиплатин, лейковорин и 5-фторурацил следует вводить последовательно. Рекомендуемая доза препарата Онивайд пегилированный липосомальный составляет 50 мг/м² внутривенно в течение 90 минут, далее — оксалиплатин в дозе 60 мг/м² внутривенно в течение 120 минут, далее — ЛВ в дозе 400 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, затем — 5-ФУ в дозе 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов. Эту схему терапии следует применять каждые две недели.

При плохой переносимости оксалиплатин может быть отменен и лечение препаратом Онивайд пегилированный липосомальный можно продолжить в комбинации с 5-ФУ/ЛВ.

Рекомендуемая начальная доза препарата Онивайд пегилированный липосомальный у пациентов, являющихся гомозиготными носителями аллеля UGT1A1*28 остается неизменной и составляет 50 мг/м² внутривенно в течение 90 минут (см. разделы 5.1 и 5.2).

Препарат ОНИВАЙД пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

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.

Для пациентов, являющихся гомозиготными носителями аллеля UGT1A1*28, следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 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.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

Табл.1: Рекомендуемые модификации дозы для препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином

Степень токсичности (значение) NCI CTCAE [†]	Модификация доз препаратов Онивайд пегилированный липосомальный, оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковорин	
Гематологическая токсичность		
Нейтропения	Не следует начинать новый цикл лечения до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет $\geq 2,000/\text{мм}^3$ ($2 \times 10^9/\text{л}$)	
Степень 3 или степень 4 ($< 1,000$ клеток/ мм^3) или нейтропеническая лихорадка	При возникновении впервые	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 80 % от начальной дозы Уменьшить дозу оксалиплатина и 5-фторурацила на 20 %
	При возникновении во второй раз	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 65 % от начальной дозы Уменьшить дозу оксалиплатина и 5-фторурацила дополнительно на 15 %
	При возникновении в третий раз	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 % от начальной дозы Уменьшить дозы оксалиплатина и 5-фторурацила дополнительно на 15 %
	При возникновении в четвертый раз	Прекратить терапию
Тромбоцитопения Лейкопения	Не следует начинать новый цикл лечения до тех пор, пока число тромбоцитов не достигнет $\geq 100,000/\text{мм}^3$ ($100 \times 10^9/\text{л}$). Модификация доз при тромбоцитопении и лейкопении основана на критериях токсичности NCI CTCAE и совпадает с представленными выше рекомендациями для нейтропии	
Негематологическая токсичность [‡]		
Диарея	Не следует начинать новый цикл терапии, пока диарея не разрешится до ≤ 1 степени (частота дефекации больше на 2-3 раза в сутки, чем до начала лечения).	
Степень 2	Не следует начинать новый цикл терапии, пока диарея не разрешится до ≤ 1 степени (частота дефекации больше на 2-3 раза в сутки, чем до начала лечения).	

Степень токсичности (значение) NCI CTCAE[†]	Модификация доз препаратов Онивайд пегилированный липосомальный, оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковорин	
Степень 3 или 4	При возникновении впервые	Снизить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 80% от начальной дозы Снизить дозу оксалиплатина и 5-ФУ на 20%
	При возникновении во второй раз	Снизить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 65% от начальной дозы Снизить дозу оксалиплатина и 5-ФУ дополнительно на 15%
	При возникновении в третий раз	Снизить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50% от начальной дозы Снизить дозы оксалиплатина и 5-ФУ дополнительно на 15%
	При возникновении в четвертый раз	Прекратить терапию
<u>Другие виды токсичности*</u> Степень 3 или 4	При возникновении впервые	Снизить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 80% от начальной дозы Снизить дозу оксалиплатина и 5-ФУ на 20%
	При возникновении во второй раз	Снизить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 65% от начальной дозы Снизить дозу оксалиплатина и 5-ФУ дополнительно на 15%
	При возникновении в третий раз	Снизить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50% от начальной дозы Снизить дозу оксалиплатина и 5-ФУ дополнительно на 15%
	При возникновении в четвертый раз	Прекратить терапию
<u>Тошнота и рвота степени ≥ 3</u>	Снизить дозу только в том случае, если это происходит несмотря на оптимальную противорвотную терапию	
<u>Ладонно-подошвенный синдром: степень 3 или 4</u>	При возникновении впервые	Прекратить терапию
<u>Нейро-церебральная токсичность любой степени или</u>	При возникновении впервые	Прекратить терапию

Степень токсичности (значение) NCI CTCAE[†]	Модификация доз препаратов Онивайд пегилированный липосомальный, оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковорин	
<u>кардиотоксичность ≥ 2 степени</u>		
<u>Анафилактические реакции</u>	При возникновении впервые	Прекратить терапию
<u>Интерстициально-легочное заболевание</u>	При возникновении впервые	Прекратить терапию

* За исключением астении и анорексии;

[†] NCI CTCAE, Общие терминологические критерии для нежелательных явлений (CTCAE) Национального института рака (NCI) текущей версии

Пациенты, являющиеся гомозиготными носителями аллеля UGT1A1*28, должны начинать терапию препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в той же дозе, и к ним должны применяться те же требования по снижению дозы.

Препарат ОНИВАЙД пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

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 снижение дозы, следует прекратить терапию.

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

Таблица 2. Рекомендуемые модификации 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.

Степень токсичности по шкале NCI CTCAE¹	Модификация 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 число нейтрофилов (АЧН) не достигнет ≥ 1500 клеток/мм ³ .	
<u>Степень 3 или 4</u> (<1000 клеток/мм ³) <u>или</u> <u>Фебрильная</u> <u>нейтропения</u>	<i>При возникновении впервые</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1800 мг/м ²).
	<i>При возникновении во второй раз</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1350 мг/м ²).
	<i>При возникновении в третий раз</i>	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).	
<i>Степень 2</i>	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).	
<i>Степень 3 или 4</i>	<i>При возникновении впервые</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1800 мг/м ²).
	<i>При возникновении во второй раз</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1350 мг/м ²).
	<i>При возникновении в третий раз</i>	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.	
<i>Степень 3 или 4</i> (несмотря на проведение противорвотной терапии)	<i>При возникновении впервые</i>	Скорректировать противорвотную терапию. Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² .
	<i>При возникновении во второй раз</i>	Скорректировать противорвотную терапию Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² .

	<i>При возникновении в третий раз</i>	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.	
	<i>При возникновении впервые</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 50 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1800 мг/м ²).
	<i>При возникновении во второй раз</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² . Уменьшить дозу 5-ФУ на 25 % (1350 мг/м ²).
	<i>При возникновении в третий раз</i>	Прекратить терапию.
Анафилактическая реакция	<i>При возникновении впервые</i>	Прекратить терапию.
Интерстициальное заболевание легких	<i>При возникновении впервые</i>	Прекратить терапию.

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

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

Таблица 3. Рекомендуемые модификации 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.

Степень токсичности по шкале NCI CTCAE¹	Модификация 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>При возникновении впервые</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 43 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ согласно таблице 1.
	<i>При возникновении во второй раз</i>	Уменьшить дозу препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 35 мг/м ² Уменьшить дозу 5-ФУ согласно таблице 1.
	<i>При возникновении в третий раз</i>	Прекратить терапию.

Анафилактическая реакция	<i>При возникновении впервые</i>	Прекратить терапию.
Интерстициальное заболевание легких	<i>При возникновении впервые</i>	Прекратить терапию.

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

Кроме астении и анорексии; при астении и анорексии 3 степени коррекция дозы не требуется. В случае увеличения дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 70 мг/м², если это допустимо в последующих курсах, рекомендуется изменять дозы согласно таблице 2.

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 аспартатаминотрансферазы (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 коррекции 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

49,6 % пациентов, получавших Онивайд пегилированный липосомальный в клиническом исследовании NAPOLI-3, и 41 % пациентов, получавших Онивайд пегилированный липосомальный в клиническом исследовании NAPOLI-1, 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

Гиперчувствительность 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).

Фебрильная нейтропения (температура тела $> 38^{\circ}\text{C}$ и число нейтрофилов ≤ 1000 клеток/ мм^3) требует срочного госпитального лечения с внутривенным введением антибиотиков широкого спектра действия.

У пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный, отмечались случаи развития сепсиса с фебрильной нейтропенией 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.

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, телапревир, 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

Онивайд пегилированный липосомальный может вызывать тяжелую и жизнеугрожающую диарею. Онивайд пегилированный липосомальный нельзя назначать пациентам с непроходимостью кишечника и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника.

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 или холинергических симптомов 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 (максимум 16 мг/день). Лоперамид следует продолжать принимать, пока не пройдет по крайней мере 12 часов после прекращения диареи. Чтобы помочь избежать тяжелой диареи, следует прекратить прием всех продуктов, содержащих лактозу, восстанавливать гидратацию и соблюдать низкожировую диету.

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.

Не следует начинать новый цикл лечения пока диарея не разрешится до ≤ 1 степени (на 2-3 акта дефекации в день больше, чем до лечения).

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.

Реакции гиперчувствительности, включая острые реакции, связанные с инфузией

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 (см. раздел 4.2).

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. 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 клиническом исследовании NAPOLI-3 пневмонит был зарегистрирован у 0,3 % пациентов, получавших препарат Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином и 5-ФУ/ЛВ. 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 дожидаться результатов диагностики. При подтверждении диагноза ИЗЛ препарат Онивайд пегилированный липосомальный следует отменить (см. раздел 4.2).

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.

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

В клиническом исследовании NAPOLI-1 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, телапревир, 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

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-ФУ/ЛВ (исследование NALIRIFOX)

Следующие нежелательные реакции, связанные с применением препарата Онивайд пегилированный липосомальный, были зарегистрированы у 370 пациентов, получавших лечение в комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ, которые ранее не получали химиотерапию по поводу метастатической аденокарциномы поджелудочной железы.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (частота ≥ 20 %) были диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, утомляемость, астения, нейтропения, снижение количества нейтрофилов и анемия. Наиболее частыми тяжелыми нежелательными реакциями (≥ 5 %, степени 3 или 4) были диарея, тошнота, рвота, снижение аппетита, утомляемость, астения, нейтропения, снижение количества нейтрофилов, анемия и гипокалиемия. Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (≥ 2 %) были диарея, тошнота, рвота и обезвоживание.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Онивайд пегилированный липосомальный, которые привели к его полной отмене, наблюдались у 9,5 % пациентов; наиболее частой нежелательной реакцией, приводившей к прекращению лечения, была нейтропения.

Снижение дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный из-за нежелательных явлений (независимо от оценки причинно-следственной связи) произошло у 52,4 % пациентов; наиболее частыми нежелательными явлениями, требующими снижения дозы (≥ 5 %), были диарея, тошнота, нейтропения и снижение количества нейтрофилов.

Применение препарата Онивайд пегилированный липосомальный было приостановлено из-за нежелательных явлений (независимо от оценки причинно-следственной связи) у 1,9 % пациентов; наиболее частыми нежелательными явлениями, требующими прерывания терапии, были гиперчувствительность и реакции, связанные с инфузией, которые наблюдались у 0,5 % пациентов.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ

Следующие нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Онивайд пегилированный липосомальный, были зарегистрированы у 264 пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы получавших лечение после прогрессии заболевания после проведения терапии гемцитабином.

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. Наиболее частой нежелательной реакцией, приводящей к отмене терапии в группе препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ, были инфекции 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 4. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата ОНИВАЙД пегилированный липосомальный

Системно-органный класс MedDRA * Частота	В комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3)	В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1 и пострегистрационный период)
Инфекционные и паразитарные заболевания		

Системно-органный класс MedDRA * Частота	В комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3)	В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1 и пострегистрационный период)
<u>Часто</u>	Сепсис, инфекция мочевыводящих путей, кандидозная инфекция, назофарингит	Септический шок, сепсис, пневмония, фебрильная нейтропения, гастроэнтерит, кандидоз полости рта
<u>Нечасто</u>	Дивертикулит, пневмония, анальный абсцесс, фебрильная инфекция, гастроэнтерит, инфекция слизистых оболочек, грибковая инфекция полости рта, инфекция Clostridium difficile, конъюнктивит, фурункул, простой герпес, ларингит, периодонтит, пустулезная сыпь, синусит, инфекция зубов, вульвовагинальная грибковая инфекция.	Билиарный сепсис
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в т.ч. кисты и полипы)		
<u>Нечасто</u>	Перитуморальный отек	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
<u>Очень часто</u>	Анемия, нейтропения, тромбоцитопения	Нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения
<u>Часто</u>	Фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения	Лимфопения
<u>Нечасто</u>	Панцитопения, гемолитическая анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы		
<u>Нечасто</u>	Реакции гиперчувствительности	Реакции гиперчувствительности
<u>Частота неизвестна</u>	-	Анафилактическая/анафилактоидная реакция, ангионевротический отек
Нарушения метаболизма и питания		
<u>Очень часто</u>	Гипокалиемиия, снижение аппетита	Гипокалиемиия, гипомагниемия, обезвоживание, снижение аппетита
<u>Часто</u>	Обезвоживание, гипонатриемия, гипофосфатемия, гипомагниемия, гипоальбуминемия, гипокальцемия	Гипогликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия

Системно-органный класс MedDRA * Частота	В комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3)	В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1 и пострегистрационный период)
<u>Нечасто</u>	Нарушение электролитного баланса, гиперкальцемия, клеточная гибель, гипохлоремия, подагра, гипергликемия, гиперкалиемия, дефицит железа, недостаточное потребление пищи или несбалансированная диета	-
Психические нарушения		
<u>Часто</u>	-	Бессонница
<u>Нечасто</u>	Бессонница, спутанность сознания, депрессия, невроз	-
Нарушения со стороны нервной системы		
<u>Очень часто</u>	Периферическая нейропатия, дисгевзия, парестезия	Головокружение
<u>Часто</u>	Тремор, нейротоксичность, дизестезия, холинергический синдром, головная боль, головокружение	Холинергический синдром, дисгевзия
<u>Нечасто</u>	Судороги, кровоизлияние в мозг, ишемия головного мозга, ишемический инсульт, аносмия, агевзия, нарушение равновесия, гиперсомния, гипестезия, нарушение интеллектуальных способностей, летаргия, нарушение памяти, пресинкопе, синкопе, транзиторная ишемическая атака	-
Нарушения со стороны органов зрения		
<u>Часто</u>	Нечеткое зрение	-
<u>Нечасто</u>	Раздражение слизистой оболочки глаза, снижение остроты зрения	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		
<u>Нечасто</u>	Вертиго	-
Нарушения со стороны сердца		
<u>Часто</u>	Тахикардия	Артериальная гипотензия
<u>Нечасто</u>	Стенокардия, острый инфаркт миокарда, сердцебиение	-
Нарушения со стороны сосудов		
<u>Часто</u>	Артериальная гипотензия, тромбоэмболические события	Тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболические события

Системно-органный класс MedDRA * Частота	В комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3)	В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1 и пострегистрационный период)
<u>Нечасто</u>	Артериальная гипертензия, похолодание конечностей, гематомы, флебиты	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
<u>Часто</u>	Тромбоэмболия легочной артерии, икота, одышка, носовое кровотечение.	Одышка, дисфония
<u>Нечасто</u>	Боль в ротоглотке, кашель, гипероксия, воспаление носа, ателектаз, дисфония, пневмонит	Гипоксия, интерстициальное заболевание легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
<u>Очень часто</u>	Диарея, тошнота, рвота, боль/дискомфорт в животе, стоматит	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе, стоматит
<u>Часто</u>	Колит, энтероколит, запор, сухость во рту, метеоризм, вздутие живота, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, дисфагия,	Колит, геморрой
<u>Нечасто</u>	Желудочно-кишечная токсичность, дуоденальная непроходимость, анальное недержание, афтозная язва, дизестезия полости рта, боль в полости рта, нарушение со стороны языка, анальная трещина, ангулярный хейлит, дишезия, парестезия полости рта, кариес зубов, отрыжка, заболевания желудка, гастрит, заболевания десен, боль в деснах, гематоксизия, гиперестезия зубов, паралитическая кишечная непроходимость, отек губ, изъязвления во рту, спазм пищевода, заболевания пародонта, ректальное кровотечение	Эзофагит, проктит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
<u>Часто</u>	Гипербилирубинемия	Гипоальбуминемия
<u>Нечасто</u>	Холангит, токсический гепатит, холестаз, цитолиз печени	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		

Системно-органный класс MedDRA * Частота	В комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3)	В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1 и пострегистрационный период)
<u>Очень часто</u>	Алопеция	Алопеция
<u>Часто</u>	Сухость кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь, гиперпигментация кожи	Зуд
<u>Нечасто</u>	Зуд, гипергидроз, буллезный дерматит, генерализованный эксфолиативный дерматит, эритема, токсические проявления со стороны ногтей, папулы, петехии, псориаз, повышенная чувствительность кожи, шелушение кожи, поражение кожи, телеангиэктазии, крапивница	Крапивница, сыпь, изменение цвета ногтей
<u>Частота неизвестна</u>	-	Эритема
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		
<u>Часто</u>	Мышечная слабость, миалгия, мышечные спазмы	-
<u>Нечасто</u>	Артралгия, боль в спине, боль в костях, боль в конечностях, полиартрит	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
<u>Часто</u>	Острое поражение почек	Острая почечная недостаточность
<u>Нечасто</u>	Нарушение функции почек, почечная недостаточность, дизурия, протеинурия	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и заболевания молочных желез		
<u>Нечасто</u>	Вульвовагинальная сухость	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
<u>Очень часто</u>	Астения, мукозит	Лихорадка, периферический отек, мукозит, астения
<u>Часто</u>	Лихорадка, отек, озноб	Реакции, связанные с инфузией, отек

Системно-органный класс MedDRA * Частота	В комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3)	В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1 и пострегистрационный период)
<i>Нечасто</i>	Недомогание, общее ухудшение физического состояния, воспаление, синдром полиорганной дисфункции, гриппоподобное заболевание, некардиальная боль в грудной клетке, подмышечная боль, боль в грудной клетке, гипотермия, боль, отек лица, непереносимость температуры, ксероз	-
Лабораторные и инструментальные данные		
<i>Очень часто</i>	Снижение массы тела	Снижение массы тела
<i>Часто</i>	Повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня креатинина в крови	Повышение уровня билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение международного нормализованного отношения
<i>Нечасто</i>	Увеличение международного нормализованного отношения, снижение уровня общего белка, снижение почечного клиренса креатинина, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, увеличение количества моноцитов, повышение тропонина I.	-
Травмы, отравления и процедурные осложнения		
<i>Часто</i>	реакции, связанные с инфузией	-

* Частота возникновения не может быть оценена на основе исследования NAPOLI-1 из-за небольшого размера выборки.

Описание отдельных нежелательных реакций

Миелосупрессия

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

Летальными событиями были фебрильная нейтропения и панцитопения, каждое из которых наблюдалось у 0,3% пациентов, входящих в группу лечения NALIRIFOX.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:
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

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом - и лейковорином:

Лейкопения 3 или 4 степени наблюдалась у 0,8% пациентов, получающих лечение по схеме NALIRIFOX.

В исследовании NAPOLI-3, где схема терапии NALIRIFOX (Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-ФУ и ЛВ) сравнивалась с гемцитабином плюс наб-паклитакселом (Gem+NabP), данные по безопасности показали более высокую частоту нейтропении в группе лечения Gem+NabP. Нейтропения 3 или 4 степени, снижение количества нейтрофилов и фебрильная нейтропения наблюдались у 14,1%, 9,7% и 1,9% (соответственно) у пациентов, получавших лечение по схеме NALIRIFOX.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

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 %)).

Медиана времени до достижения минимального уровня нейтропении для ≥ 3 степени составляет 23 дня (от 8 до 104) после введения первой дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный.

Тромбоцитопения

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

Тромбоцитопения 3 или 4 степени наблюдалась у 0,5% пациентов, получающих лечение по схеме NALIRIFOX.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

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

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

Анемия 3 или 4 степени наблюдалась у 7,3% пациентов, получающих лечение по схеме NALIRIFOX.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

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

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

В исследовании NAPOLI-3 у пациентов, получающих лечение по схеме NALIRIFOX, нарушение функции почек отмечалось у 0,3% пациентов (со степень тяжести 3 или 4), почечная недостаточность отмечалась у 0,5% пациентов (со степенью тяжести от 1 до 4), из них 0,3% пациентов имели степень тяжести 3 или 4, острое повреждение почек отмечалось у 1,1% пациентов (со степенью тяжести от 1 до 4), из них 0,8% пациентов имели степень тяжести 3 или 4. У пациентов, получающих лечение по схеме NALIRIFOX, повышение уровня креатинина в крови отмечалось при всех степенях тяжести (1-4) у 1,4% пациентов, из них 0,3% пациентов имели степень тяжести 3 или 4, снижение почечного клиренса креатинина отмечалось у 0,3% пациентов (степень тяжести 1 или 2). В группе пациентов, получающих лечение по схеме NALIRIFOX, был зарегистрирован один случай (0,3%) почечной недостаточности с летальным исходом.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

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.

Диарея и связанные с ней нежелательные реакции

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

В клиническом исследовании NAPOLI-3, согласно данным по безопасности, была зарегистрирована более высокая частота возникновения диареи в группе пациентов, получавших лечение по схеме NALIRIFOX для всех степеней, а также для 3 или 4 степени. Диарея 1–4 степени наблюдалась у 64,3% пациентов, а диарея 3 или 4 степени наблюдалась у 19,5% пациентов, получавших лечение по схеме NALIRIFOX. У пациентов, получавших лечение по схеме NALIRIFOX, были зарегистрированы такие проявления холинергических реакций, как ринит, ринорея, гиперсекреция слюны, приливы и повышенное слезотечение.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

В клиническом исследовании NAPOLI-1 диарея 3 и 4 степени была зарегистрирована у 12,8 % пациентов, 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 29,9 % пациентов, а холинергические симптомы – у 3,4 % пациентов.

Инфузионная реакция

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

В клиническом исследовании NAPOLI-3 реакции, связанные с инфузией, наблюдались у 1,4% пациентов, получавших лечение по схеме NALIRIFOX. Все они были легкой или средней степени тяжести (1 и 2 степени).

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

В клиническом исследовании NAPOLI-1 острые инфузионные реакции зарегистрированы у 6,8% пациентов в группе, получавшей Онивайд пегилированный липосомальный+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.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином:

В клиническом исследовании NAPOLI-3 медианный возраст составил 65 лет (диапазон от 20 до 85), 50,1% пациентов были в возрасте не менее 65 лет, при этом 6,9% пациентов были старше 75 лет. Данные по безопасности по возрастным группам соответствовали данным пациентов, получающих лечение по схеме NALIRIFOX для всей популяции.

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

В клиническом исследовании NAPOLI-1, частота случаев прекращения лечения была выше для пациентов в возрасте ≥ 65 лет, чем у пациентов < 65 лет, получавших Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-ФУ/ЛВ (14,8% и 7,9% соответственно) 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

Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с 5-фторурацилом и лейковорином:

В клиническом исследовании NAPOLI-1, 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, имеющие аллель UGT1A1

У пациентов, гомозиготных (7/7) носителей аллеля UGT1 A1*28, повышен риск развития нейтропении при применении нелипосомальной формы иринотекана. В клиническом исследовании NAPOLI-1 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). Это наблюдение не оценивалось в исследовании NAPOLI-3.

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

В клиническом исследовании NAPOLI-1 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 введение препарата с отсрочкой по времени, снижение дозы или прекращение лечения (см. раздел 4.4). Это наблюдение не оценивалось в исследовании NAPOLI-3.

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

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

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: info@ampra.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

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78-99-11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

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: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; ингибиторы топоизомеразы I.

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

Клиническое исследование NAPOLI-3

Безопасность и эффективность препарата Онивайд пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом и лейковорином (NALIRIFOX) оценивались в рандомизированном многоцентровом открытом активно-контролируемом исследовании NAPOLI-3, в котором приняли участие 770 пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастазированного заболевания. Рандомизация была стратифицирована по региону, наличию метастазов в печени и состоянию показателей ECOG. Пациенты были рандомизированы (1:1) для получения одной из следующих схем лечения:

Схема NALIRIFOX: Онивайд пегилированный липосомальный 50 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 90 минут, затем оксалиплатин 60 мг/м² в виде внутривенной инфузии в

течение 120 минут, затем лейковорин 400 мг/м² внутривенно в течение 30 минут, а затем 5-ФУ 2400 мг/м² внутривенно в течение 46 часов, каждые 2 недели.

Гемцитабин + наб-паклитаксел: наб-паклитаксел 125 мг/м² внутривенно в течение 35 минут с последующим гемцитабином 1000 мг/м² внутривенно в течение 30 минут в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Пациенты, гомозиготные носители аллеля UGT1 A1*28, начали принимать препарат Онивайд пегилированный липосомальный в той же дозе (50 мг/м² Онивайд пегилированный липосомальный) и находились под тщательным наблюдением на предмет безопасности терапии.

Лечение продолжалось до тех пор, пока RECIST V1.1 не определил прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Оценку статуса опухоли проводили исходно и каждые 8 недель после этого по оценке исследователя в соответствии с RECIST v1.1.

Основными показателями эффективности были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и частота объективного ответа (ЧОО).

Исходные демографические данные и характеристики пациентов были следующими: медианный возраст 65 лет (диапазон: 20–85); 50% возраст 65 лет и старше; 56% мужчины; 83%; европеоидная раса 56 %, монголоидная раса 5%; 3% негроидная раса; Состояние ECOG было 0 или 1 у 43% и 57% пациентов; 87% имели метастазы в печени.

В исследовании NAPOLI-3 было продемонстрировано статистически значимое улучшение ОВ и ВБП у пациентов, получавших схему NALIRIFOX по сравнению с группой Gem+NabP. Медиана ОВ составила 11,1 месяцев (95% ДИ: 10,0–12,1; ОР 0,84 (95% ДИ: 0,71–0,99); p=0,04) для группы NALIRIFOX и 9,2 месяца (95% ДИ: 8,3–10,6) для группы Gem+. NabP по результатам окончательного анализа. Результаты обновленного анализа ОВ обобщены в таблице 5 и рисунке 1 (ОВ).

Таблица 5: Результаты эффективности клинического исследования NAPOLI-3

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
Обновленная общая выживаемость, 03 октября 2023		
Число смертей, n (%)	328 (85.6)	345 (89.1)
Медиана показателя выживаемости (месяцы)	11.1	9.2
(95% CI)	(10.0, 12.1)	(8.3, 10.6)
Коэффициент риска (95% CI)*	0.85 (0.73, 0.99)	
Выживание без прогрессирования, 23 июля 2022		
Смерть или прогрессирование, n (%)	249 (65)	259 (67)
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцы)	7.4	5.6

	NALIRIFOX (N=383)	Gem+NabP (N=387)
(95% CI)	(6.0, 7.7)	(5.3, 5.8)
Коэффициент риска (95% CI) *	0.70 (0.59, 0.84)	
p †	0.0001	
Частота объективного ответа, 23 июля 2022		
ORR (95% CI)	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)	138 (35.9)

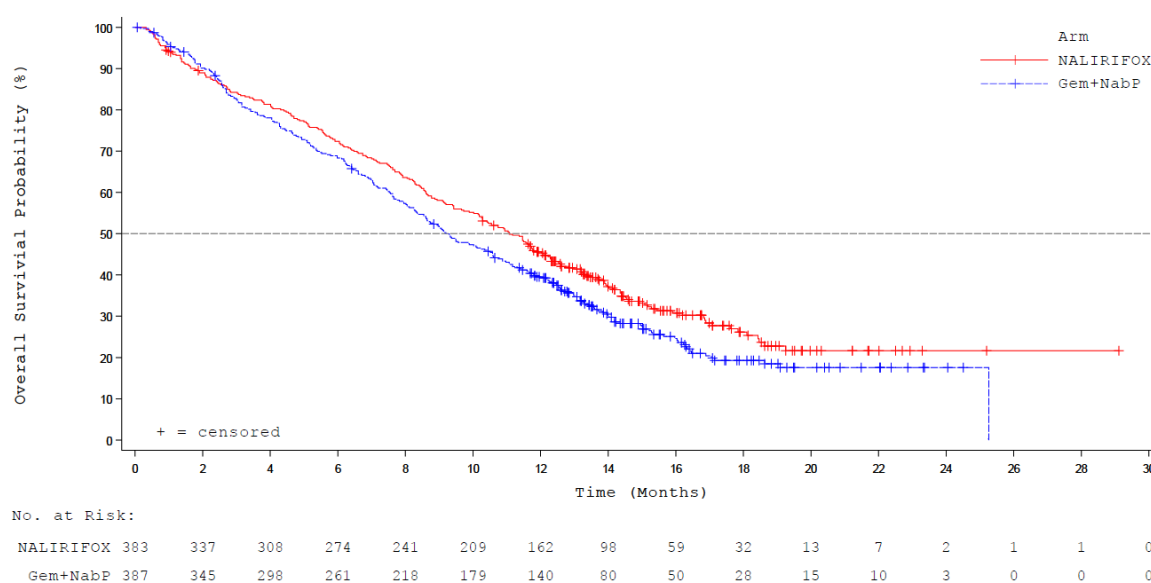
NALIRIFOX= ОНИВАЙД пегилированный липосомальный в комбинации с оксалиплатином +ЛВ/5-ФУ; Gem+NabP=гемцитабин+наб-паклитаксел; CI=доверительный интервал

* На основе стратифицированной модели пропорционального риска Кокса.

† На основе стратифицированного лог-рангового теста.

Аббревиатуры: CR=полный ответ, PR=частичный ответ; CI=доверительный интервал, CMH= Кокран-Мантел-Хензель

Рис. 1 Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости в клиническом исследовании NAPOLI-3



NAPOLI-1

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 6. Общая выживаемость продемонстрирована на рисунке 2.

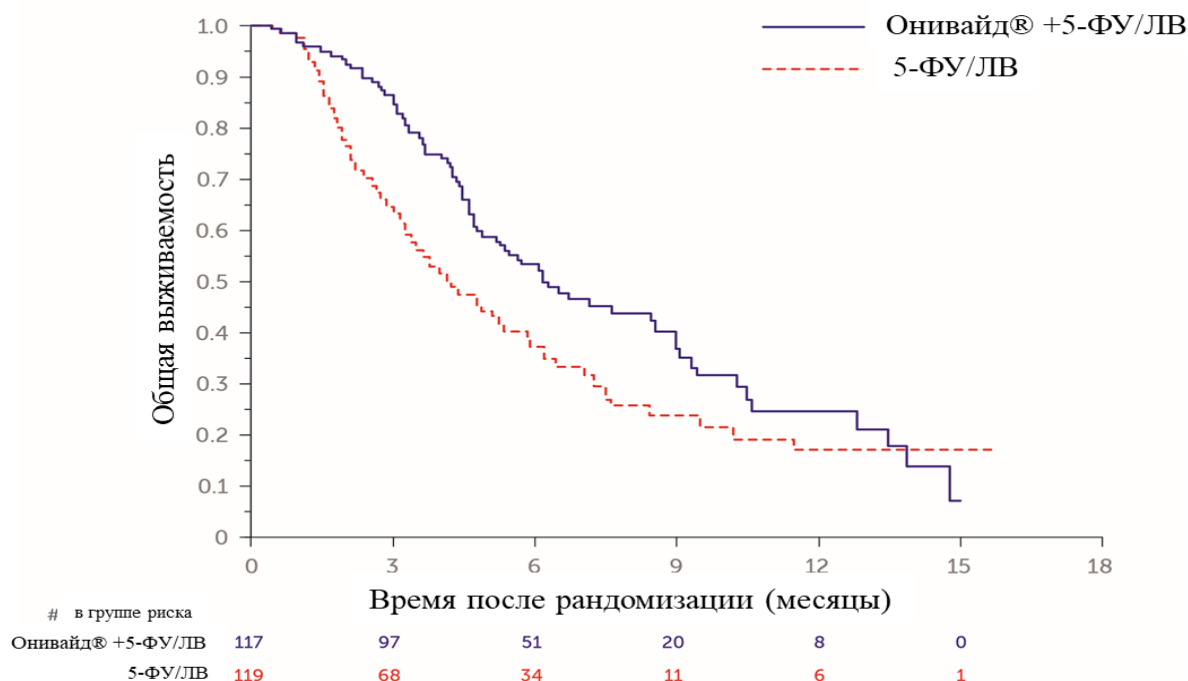
Таблица 6. Результаты эффективности, полученные в ходе клинического исследования NAPOLI-1

	Онивайд пегилированный липосомальный + 5-ФУ/ЛВ (N= 117)	5-ФУ/ЛВ (N= 119)
Общая выживаемость ¹		
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)	
р-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)	
р-значение ⁴	0,0001	
Частота объективного ответа ²		
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)	
р-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

Рис.2: Общая выживаемость



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

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 35 до 155 мг/м² у 1058 пациентов, 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 в качестве монотерапии в дозе 50 мг/м² в комбинации с оксалиплатином + 5-ФУ/ЛВ (NALIRIFOX) представлены в таблице 7.

Таблица 7: Сводка среднего геометрического значения (геометрический CV) общего количества иринотекана и общего количества SN-38

Дозировка (мг/м ²)	описательные статистические данные	Общий иринотекан			Общий SN-38	
		C _{max} [мкг/мл]	AUC _{ss} [день·мкг/мл]	t _{1/2} [день]	C _{max} [нг/мл]	AUC _{ss} [день·нг/мл]
50	N	360	360	360	360	360
	Среднее геометрическое	25.1	37.8	1.93	2.09	12.1
	Геометрическое CV (%)	18.5	73.6	14	42.1	46.6
70	N	116	116	116	116	116
	Среднее геометрическое	29.0	46.6	1.91	2.50	14.5
	Геометрическое CV (%)	17,6	60.3	8.4	57.3	45.0

AUC_{ss}: Площадь под кривой стационарное состояние

t_{1/2}: Период полувыведения

C_{max}= максимальная концентрация в плазме

CV = коэффициент вариации

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 - 4 л/м² (получено в результате популяционного фармакокинетического анализа), 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. При популяционном фармакокинетическом анализе не было выявлено значимой связи между полиморфизмом UGT1A1*28 (гомозиготный 7/7 (8%) против гомозиготного 7/7) и клиренсом SN-38.

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. Клиренс креатинина не был признан значимой ковариатой, влияющей на клиренс SN 38. 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. Уровень билирубина 1,14 мг/дл (95-й перцентиль в общей популяции) приводит к увеличению AUC SN-38 на 32% по сравнению со средним уровнем билирубина 0,44 мг/дл (из 1055 пациентов, оцененных в модели, у 54 уровень билирубина был $\geq 1,14$ мг/дл). Данные о пациентах с билирубином >2,8 мг/дл отсутствуют. Повышение концентраций АЛТ/АСТ не влияло на концентрацию общего SN-38. 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 20 до 87 лет, из которых 11 % были старше 75 лет в предыдущих клинических исследованиях и 6,9% в клиническом исследовании NAPOLI-3 были старше 75 лет, возраст не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию иринотекана и SN-38.

Пол оказался значимой ковариатой в популяционном ФК-анализе: у женщин AUC иринотекана увеличилась на 28%, а AUC SN-38 - на 32%.

Этническая принадлежность

В популяционном фармакокинетическом анализе был сделан вывод, что у пациентов монголоидной расы средняя концентрация общего иринотекана в равновесном состоянии на 32 % ниже, чем у пациентов европеоидной расы.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

NAPOLI-3: в анализе «воздействие-безопасность», проведенном на основе данных NAPOLI-3 и терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный в дозировке 50 мг/м² в комбинации с 5 ФУ, ЛВ и оксалиплатином, вероятность развития диареи 3-й и более степени или нейтропении 3-й и более степени, по-видимому, возрастала с увеличением экспозиции иринотекана и SN-38. Зависимость эффективности от воздействия не оказалась статистически значимой.

NAPOLI-1: 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 NAPOLI-1, 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 ОВ 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 кроветворная 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:

1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (ДСФХ)

Холестерин

N-(карбонил-метоксиполиэтиленгликоль-2000)-1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин (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.

Для лечения взрослых пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы в первой линии терапии препарат Онивайд пегилированный липосомальный следует применять перед оксалиплатином, затем вводят ЛВ, а затем 5-ФУ. Для лечения метастатической аденокарциномы поджелудочной железы у взрослых пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование после терапии на основе гемцитабина, 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

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»
0002, г. Ереван, ул. Амиряна, 15, магазин 100,
Кентрон

Тел.: + 374 (10) 50 50 74

Эл. почта: pvarmenia@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>.