**СОСТАВ\*:** Онивайд пегилированный липосомальный, 4,3 мг/мл, концентрат для приготовления дисперсии для инфузий. Один флакон 10 мл концентрата содержит 43 мг иринотекана в форме безводного свободного основания. **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. **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. *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 составляет 50 мг/м2, следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 70 мг/м2. Повышение дозы препарата Онивайд пегилированный липосомальный до 70 мг/м2 возможно при последующих курсах терапии при хорошей переносимости препарата. *Коррекция дозы.* Любые изменения дозы препарата должны основываться на наихудшей предшествующей степени токсичности. Коррекции дозы лейковорина не требуется. *Особые группы пациентов.* Пациенты с нарушением функции печени. 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. *Пациенты с нарушением функции почек.* 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.* 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. Способ применения. Препарат Онивайд пегилированный липосомальный предназначен для внутривенного введения. Перед применением концентрат разбавляют и проводят однократную внутривенную инфузию в течение 90 минут. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к иринотекану или к любому из вспомогательных веществ. Грудное вскармливание. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ\*.** Препарат Онивайд пегилированный липосомальный не эквивалентен нелипосомальной форме иринотекана и не должен им замещаться. *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). При развитии фебрильной нейтропении (температура тела > 38 C и количество нейтрофилов ≤ 1000 клеток/мм3) необходима срочная госпитализация пациента и внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия. Пациентам, у которых возникли тяжелые гематологические реакции, рекомендуется снижение дозы или прекращение терапии. 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. 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. *Взаимодействие с сильными индукторами изофермента CYP3A4, с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 или UGT1A1.* Онивайд пегилированный липосомальный, не следует применять совместно с сильными индукторами изофермента CYP3A4, с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, с сильными ингибиторами изофермента UGT1A1, кроме тех случаев, когда нет альтернативных методов лечения. Применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4. Следует прекратить по крайней мере за 1 неделю до начала терапии препаратом Онивайд пегилированный липосомальный. *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). 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. 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. Если на фоне приема лоперамида диарея сохраняется более 24 часов, следует рассмотреть возможность добавления пероральной антибактериальной терапии. Лоперамид не следует применять более 48 часов подряд из-за риска развития паралитической кишечной непроходимости. Не следует начинать новый цикл лечения пока диарея не разрешится до ≤ 1 степени (на 2-3 акта дефекации в день больше, чем до лечения). *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.* 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. 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. 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. 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, 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).* 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. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ** **ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ\*.** *Сильные индукторы CYP3A4. Со*вместное применение препарата Онивайд пегилированный липосомальныйс индукторами фермента CYP3A4 (противосудорожные препараты, зверобой продырявленный) может снизить его системное воздействие. *Сильные ингибиторы CYP3A4 и ингибиторы UGT1A1.* При совместном применении препарата Онвайд пегилированный липосомальный с сильными ингибиторами фермента CYP3A4 (например, грейпфрутовый сок, кларитромицин, индинавир, итраконазол, лопинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, вориконазол), и другими ингибиторами UGT1A1 (например, атазанавир, гемфиброзил, индинавир, регорафениб) его системное воздействие может увеличиваться. *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. **БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ\*.** *Беременность.* 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 проинформированны о потенциальных рисках для плода. *Лактация.* 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. Женщины с детородным потенциалом / контрацепция у мужчин и женщин. Женщинам с детородным потенциалом во время лечения препаратом Онивайд пегилированный липосомальныйи 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. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ\*: 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. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ\*. В комбинации с оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3).** *Очень часто:*нейтропения, анемия, тромбоцитопения,гипокалиемия, снижение аппетита, Периферическая нейропатия, дисгевзия, парестезия, диарея, тошнота, рвота, боль/дискомфорт в животе, стоматит, алопеция, астения, мукозит, снижение массы тела. *Часто:* сепсис, инфекция мочевыводящих путей, кандидозная инфекция, назофарингит, фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфопения, обезвоживание, гипонатриемия, гипофосфоемия, гипофосфатемия, гипомагниемия, гипоальбуминемия, гипокальцемия, тремор, нейротоксичность, дизестезия, холинергический синдром, головная боль, головокружение, нечеткое зрение, тахикардия, артериальная гипотензия, тромбоэмболические события, тромбоэмболия легочной артерии, икота, одышка, носовое кровотечение, колит, энтероколит, запор, сухость во рту, метеоризм, вздутие живота, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, дисфагия, гипербилирубинемия, сухость кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь, гиперпигментация кожи, мышечная слабость, миалгия, мышечные спазмы, острое поражение почек, лихорадка, отек, озноб, повышение уровня трансаминаз (АЛТ и АСТ), повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня креатинина в крови, реакции, связанные с инфузией. *Нечасто:*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, перитуморальный отек, панцитопения, гемолитическая анемия, реакция гиперчувствительности, нарушение электролитного баланса, гиперкальцемия, клеточная гибель, гипохлоремия, подагра, гипергликемия, гиперкалиемия, дефицит железа, недостаточное потребление пищи или несбалансированная диета, бессонница, спутанность сознания, депрессия, невроз, судороги, кровоизлияние в мозг, ишемия головного мозга, ишемический инсульт, аносмия, агевзия, нарушение равновесия, гиперсомния, гипеэстезия, нарушение интеллектуальных способностей, летаргия, нарушение памяти, пресинкопе, синкопе, транзиторная ишемическая атака, раздражение слизистой оболочки глаза, снижение остроты зрения, вертиго, стенокардия, острый инфаркт миокарда, сердцебиение, артериальная гипертензия, похолодание конечностей, гематомы, флебиты, боль в ротоглотке, кашель, гипероксия, воспаление носа, ателектаз, дисфония, пневмонит, 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, гематохезия, гиперестезия зубов, паралитическая кишечная непроходимость, отек губ, изъязвления во рту, спазм пищевода, заболевания пародонта, ректальное кровотечение, холангит, токсический гепатит, холестаз, цитолиз печени, 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, артралгия, боль в спине, боль в костях, боль в конечностях, полиартрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность, дизурия, протеинурия, 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, увеличение международного нормализованного отношения, снижение уровня общего белка, снижение почечного клиренса креатинина, удлинение интервала QT на электрокардиограмме, увеличение количества моноцитов, повышение тропонина I. **В комбинации с 5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1 и пострегистрацинный период).** *Очень часто:*нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения,гипокалиемия, гипомагниемия, обезвоживание, снижение аппетита,головокружение, диарея, рвота, тошнота, боль в животе, стоматит,алопеция,лихорадка, периферический отек, мукозит, астения,снижение массы тела. *Часто:* септический шок, сепсис, пневмония, фебрильная нейтропения, гастроэнтерит, кандидоз полости рта, лимфопения, гипогликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, бессоница, холинергический синдром, дисгевзия, артериальная гипотензия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболические события, , гипоальбуминемия, одышка, дисфония, колит, геморрой,зуд,острая почечная недостаточность, реакции, связанные с инфузией, отек,повышение уровня билирубина, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, повышение международного нормализованного отношения. *Нечасто:*билиарный сепсис,реакциигиперчувствительности,гипоксия,интерстициальное заболевание лёгких,эзофагит, проктит,крапивница, сыпь, изменение цвета ногтей. *Частота неизвестна:* анафилактическая/анафилактоидная реакция, ангионевротический отек, эритема. **ПЕРЕДОЗИРОВКА\*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ\*.** 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 топоизомераза 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. **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.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7., этаж 7/8/9. Тел.: +7 (495) 937-0700, факс: +7 (495) 937-0701, servier.ru

\* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к тексту общей характеристики лекарственного препарата.