

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.08.2021 № 1768
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18775/01/01

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний (ONIVYDE® pegylated liposomal)

Склад:

діючі речовини: іринотекан (irinotecan);

Один флакон концентрату ємністю 10 мл містить 43 мг іринотекану безводного (у вигляді пегільованої ліпосомальної форми іринотекану солі сахарози-октасульфату).

1 мл концентрату містить 4,3 мг іринотекану безводного (у вигляді пегільованої ліпосомальної форми іринотекану солі сахарози-октасульфату);

допоміжні речовини: сахарози октасульфат, 1,2-дістеароїл-sn-гліцеро-3-фосфохолін (DSPC), холестерин, N-(карбоніл-метоксиполіетиленгліколь-2000)-1,2-дістеароїл-sn-гліцеро-3-фосфоетаноламін (MPEG-2000-DSPE), 2-[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]етансульфонова кислота (буфер HEPES), натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для дисперсії для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: непрозора ізотонічна ліпосомальна дисперсія від білого до злегка жовтого кольору. Концентрат має рН 7,2 і осмолярність 295 мосмоль/кг.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори топоізомерази 1 (TOP1). Код АТХ: L01CE02.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Механізм дії. Діючою речовиною ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний є іринотекан (інгібітор топоізомерази I), інкапсульований у ліпідному двошаровому пухирці або ліпосомі.

Іринотекан являє собою похідне камптотецину. Камптотецин діє як специфічний інгібітор ферменту ДНК-топоізомерази I. Іринотекан та його активний метаболіт SN-38 оборотно зв'язується з комплексом ДНК-топоізомерази I та індукують пошкодження одного ланцюга ДНК, що блокує реплікаційну вилку ДНК та обумовлює цитотоксичність. Іринотекан метаболізується карбоксилестеразою до сполуки SN-38. SN-38 приблизно в 1 000 разів активніший за іринотекан як інгібітор топоізомерази I, виділеної з пухлинних клітинних ліній людини та гризунів.

Фармакодинамічні ефекти. В експериментальних моделях на тваринах ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний показав тривалу концентрацію іринотекану в плазмі крові та SN-38 в місці пухлини.

Клінічна ефективність і безпека.

NAPOLI-3:

Безпека та ефективність ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у комбінації з оксаліплатином, 5-фторурацилом (5-ФУ) і лейковорином (ЛВ) (NALIRIFOX) вивчалися у NAPOLI-3, рандомізованому, багатоцентровому, відкритому, активно-контрольованому


 Основа О.І.

дослідженні, за участю 770 пацієнтів з метастатичною аденокарциномою підшлункової залози, які раніше не отримували хіміотерапію.

Терапія пацієнтів гомозиготним за алелями UGT1A1*28 препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний розпочиналась у тій самій дозі 50 мг/м² і пацієнти перебували під ретельним наглядом щодо безпеки.

Лікування продовжували до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності відповідно до RECIST в ред. 1.1. Оцінка пухлин проводилася на початку дослідження та кожні 8 тижнів відповідно до критеріїв оцінки відповіді солідних пухлин (RECIST), ред. 1.1. Первинним критерієм ефективності була загальна виживаність (ЗВ), виживаність без прогресування захворювання (ВБП) та частота об'єктивної відповіді (ЧОВ).

У NAPOLI-3 NALIRIFOX показав статистично достовірне покращення ЗВ та ВБП порівняно з Gem+NabP відповідно до початково визначеної стратифікації у плані статистичного аналізу. За результатами остаточного аналізу, медіана ЗВ становила 11,1 місяців (95% ДІ: 10,0; 12,1; відносний ризик 0,84 (95% ДІ: 0,71, 0,99); p=0,04) для групи NALIRIFOX і 9,2 місяців (95% ДІ: 8,3; 10,6) для Gem+ NabP. Результати оновленого аналізу ЗВ – табл. 1 і на рис. 1 (ЗВ).

Таблиця 1: Результати клінічного дослідження NAPOLI-3

	NALIRIFOX (n= 383)	Gem+ NabP (n= 387)
Оновлений показник загальної виживаності (ЗВ), дата завершення збору даних = 03 жовтня 2023 р.		
Кількість летальних випадків, n (%)	328 (85,6)	345 (89,1)
Медіана ЗВ (місяців)	11,1	9,2
(95% ДІ)	(10,0; 12,1)	(8,3; 10,6)
Відносний ризик (95% ДІ)*	0,85 (0,73; 0,99)	
Виживаність без прогресування захворювання (ВБП), дата завершення збору даних = 23 липня 2022 р.**		
Смерть або прогресування, n (%)	249 (65)	259 (67)
Медіана ВБП (місяців)	7,4	5,6
(95% ДІ)	(6,0; 7,7)	(5,3; 5,8)
Відносний ризик (95% ДІ)*	0,70 (0,59; 0,84)	
p-значення [†]	0,0001	
Частота об'єктивної відповіді, дата завершення збору даних = 23 липня 2022 р.		
ЧОВ (95% ДІ)	41,8 (36,8; 46,9)	36,2 (31,4; 41,2)
Повна відповідь (ПВ), n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
Часткова відповідь (ЧВ), n (%)	159 (41,5)	139 (35,9)

NALIRIFOX= ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + оксаліплатину/5-ФУ/ЛВ

Gem+NabP = гемцитабіном + наб-паклітаксел

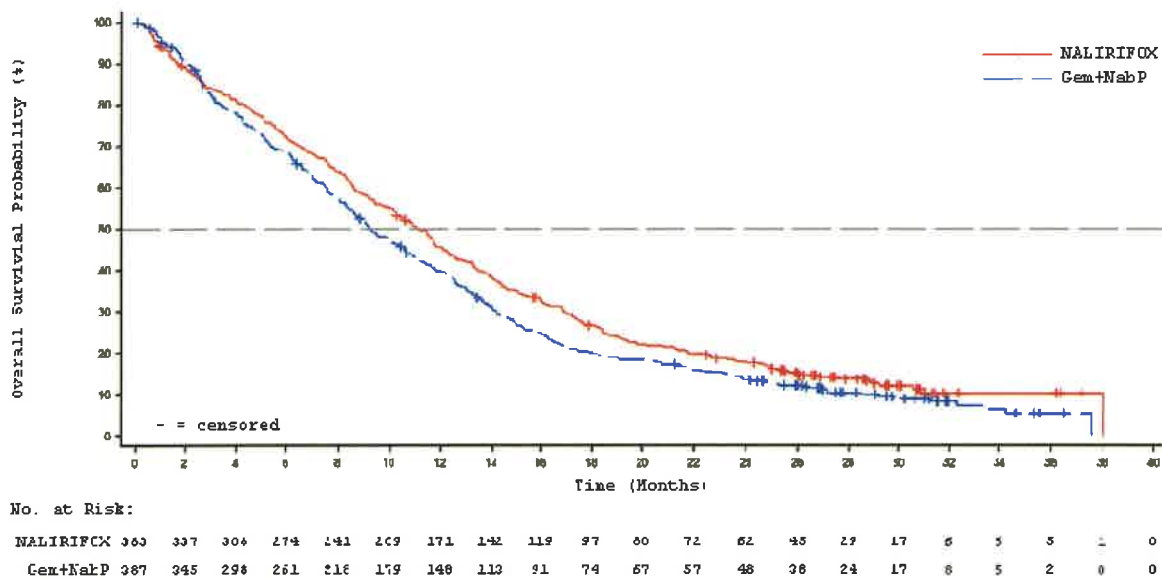
* На основі стратифікованої моделі пропорційного ризику Кокса за вихідним функціональним статусом ECOG, регіоном (Північна Америка, Східна Азія та решта країн світу) і метастазами в печінці

** Дані пацієнтів піддавалися цензурі на початку наступної протипухлинної терапії або при відкликанні згоди на дослідження, або випадінні з подальшого спостереження, або якщо було пропущено 2 послідовні оцінки пухлини з наступним прогресуванням або смертю

† На основі стратифікованого лог-рангового тесту


Основа О.І.

Рисунок 1: Графік Каплана–Мейєра для оновленої загальної виживаності (ЗВ), дата завершення збору даних = 03 жовтня 2023 р. у NAPOLI-3



NAPOLI-1:

Безпека та ефективність ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний вивчалися у міжнародному рандомізованому відкритому контрольованому клінічному дослідженні (NAPOLI-1), в якому досліджували два режими терапії пацієнтів з метастатичною аденокарциномою підшлункової залози із задокументованим прогресуванням захворювання після проведення терапії гемцитабіном або на базі гемцитабіну. Дослідження проводили з метою оцінки клінічної ефективності та безпеки монотерапії препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний або комбінації ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ порівняно з групою активного контролю, що застосовувала 5-ФУ/ЛВ. Основними критеріями відбору пацієнтів із метастатичною аденокарциномою підшлункової залози в дослідженні NAPOLI-1 були оцінка загального стану пацієнта за шкалою Карновського (KPS) ≥ 70 , нормальний рівень білірубіну, вміст трансаміназ в $\leq 2,5$ рази вище за верхню межу норми (ВМН) або у ≤ 5 разів вищий за ВМН для пацієнтів з печінковими метастазами та рівень альбуміну $\geq 3,0$ г/дл. Загалом 417 пацієнтів було рандомізовано до груп застосування препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ (n = 117), монотерапії ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний (n=151) та 5-ФУ/ЛВ (n=149). Демографічні дані пацієнтів та вихідні характеристики захворювання були збалансовані між досліджуваними групами. Пацієнти отримували лікування до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. Первинним критерієм ефективності була загальна виживаність (ЗВ), див рис. 2. Додаткові критерії ефективності включали виживаність без прогресування захворювання (ВБП) та частоту об'єктивної відповіді (ЧОВ). Результати наведені в табл. 2.

Таблиця 2: Результати клінічного дослідження NAPOLI-1

	ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ (n= 117)	5-ФУ/ЛВ (n= 119)
Загальна виживаність¹		
Кількість летальних випадків, n (%)	75 (64)	80 (67)
Медіана ЗВ (місяців)	6,1	4,2

Основа 0.1.

	ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ (n= 117)	5-ФУ/ЛВ (n= 119)
(95% ДІ)	(4,8; 8,9)	(3,3; 5,3)
Відносний ризик (95% ДІ) ³	0,67 (0,49–0,92)	
p-значення ⁴	0,0122	
Вживаність без прогресування захворювання ^{1,2}		
Смерть або прогресування, n (%)	83 (71)	92 (77)
Медіана ВБП (місяців)	3,1	1,5
(95% ДІ)	(2,7; 4,2)	(1,4; 1,8)
Відносний ризик (95% ДІ) ³	0,56 (0,41–0,75)	
p-значення ⁴	0,0001	
Частота об'єктивної відповіді ²		
n	19	1
ЧОВ (%)	16,2	0,8
95% ДІ частоти ⁵	9,6; 22,9	0,0; 2,5
Різниця частоти (95% ДІ) ⁵	15,4 (8,5; 22,3)	
p-значення ⁶	< 0,0001	

¹ Медіана – оцінка середнього часу виживаності за методом Каплана-Мейєра.

² Згідно з настановами Критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) в ред. 1.1.

³ Аналіз моделі Кокса.

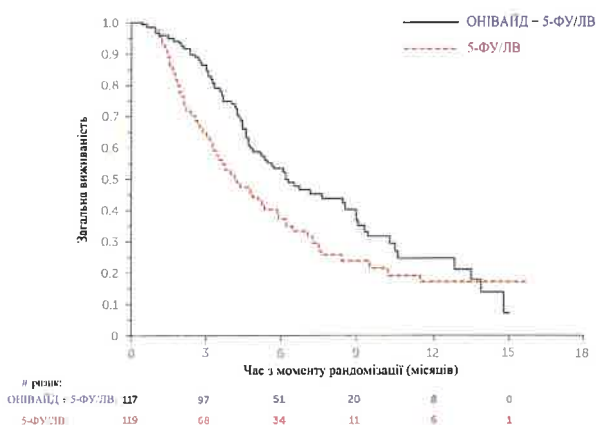
⁴ Нестратифікований логранговий критерій.

⁵ На основі нормальної апроксимації.

⁶ Точний критерій Фішера.

Скорочення: 5-ФУ/ЛВ = 5-фторурацил/лейковорин; ДІ = довірчий інтервал.

Рисунок 2: Графік Каплана–Мейєра для Загальної виживаності у NAPOLI-1



У незначної кількості пацієнтів, які попередньо застосовували неліпосомальні форми іринотекану, не було продемонстровано переваг препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Ліпосомальна інкапсуляція іринотекану подовжує його циркуляцію та обмежує розподіл порівняно з неліпосомальними формами іринотекану. Плазмову фармакокінетику загального іринотекану та загального SN-38 оцінювали у хворих на рак, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний як монотерапію або як частину комбінованої хіміотерапії, в дозах від 35 до 155 мг/м² у 1058 хворих на рак за допомогою

Основа О.І.

популяційного фармакокінетичного аналізу. Фармакокінетичні параметри загального іринотекану та SN-38 після застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у монотерапії або в якості складової комбінованої хіміотерапії у дозі 70 мг/м² та 50 мг/м² у NALIRIFOX (ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний/оксаліплатин/5-ФУ/ЛВ) представлені в табл. 3.

Таблиця 3: Зведені дані середнього геометричного (геометричний CV) загального іринотекану та загального SN-38

Початкова доза (мг/м ²)	Описова статистика	Загальний іринотекан			Загальний 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
	Середнє геометричне	25,1	37,8	1,93	2,09	12,1
	Геометричне CV (%)	18,5	73,6	14	42,1	46,6
70**	N	116	116	116	116	116
	Середнє геометричне	29,0	46,6	1,91	2,50	14,5
	Геометричне CV (%)	17,6	60,3	8,4	57,3	45,0

AUC_{ss}: Площа під кривою концентрації в плазмі в рівноважному стані за два тижні

t_{1/2}: Кінцевий період напіввиведення

C_{max} = максимальна концентрація в плазмі

CV = коефіцієнт варіації

* ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний/оксаліплатин/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-3)

** ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний/5-ФУ/ЛВ (NAPOLI-1)

Розподіл. Пряме вимірювання ліпосомального іринотекану показує, що 95% іринотекану залишається інкапсульованим у ліпосоми під час циркуляції. Неліпосомальна форма іринотекану демонструє великий об'єм розподілу (138 л/м²). Об'єм розподілу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний 4 л (за даними популяційного фармакокінетичного аналізу), що вказує на те, що ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в основному обмежений судинною рідиною.

Зв'язування препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний з білками плазми є незначним (< 0,44% загального іринотекану в даному препараті). Зв'язування неліпосомальної форми іринотекану з білками плазми є помірним (від 30% до 68%), а SN-38 має високий ступінь зв'язування з білками плазми людини (приблизно 95%).

Біотрансформація. Іринотекан, вивільнений із ліпосомальної інкапсуляції, проходить шлях метаболізму, аналогічний тому, який описано для неліпосомальної форми іринотекану. Метаболічне перетворення іринотекану до активного метаболіту SN-38 здійснюється під дією ферменту карбоксилестераза. Дослідження *in vitro* показали, що іринотекан, SN-38 та ще один метаболіт – амінопентанкарбонова кислота (АПК) – не інгібують ізоферменти цитохрому Р-450. Надалі SN-38 кон'югується переважно за допомогою ферменту УДФ-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1) та утворює глюкуронідний метаболіт. Активність UGT1A1 зменшується в осіб із генетичним поліморфізмом, що призводить до зменшення ферментної активності, наприклад, поліморфізм UGT1A1*28. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу не було виявлено суттєвого зв'язку між поліморфізмом UGT1A1*28 (7/7 гомозиготних (8%) проти не 7/7 гомозиготних) і кліренсом SN-38.

Основа О.І.

Виведення. Екскреція ОНІВАЙД® пегільованийий ліпосомальний і неліпосомальних форм іринотекану у людини до кінця не вивчена. Екскреція неліпосомальних форм іринотекану із сечею становить 11% – 20%; SN-38 < 1%, а глюкуроніду SN-38 – 3%. Загальна біліарна та ниркова екскреція іринотекану та його метаболітів (SN-38 та глюкуроніду SN-38) протягом 48 годин після введення неліпосомальних форм іринотекану у двох пацієнтів становила приблизно від 25% (100 мг/м²) до 50% (300 мг/м²).

Порушення функції нирок. Спеціальних фармакокінетичних досліджень у пацієнтів з порушенням функції нирок не проводили. Кліренс креатиніну не був значущим коваріатом кліренсу SN-38. Недостатньо даних для оцінки впливу порушення функції нирок тяжкого ступеня (CL_{Cr} < 30 мл/хв) на фармакокінетику (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. Спеціальних фармакокінетичних досліджень у пацієнтів з порушенням функції печінки не проводили. У популяційному фармакокінетичному аналізі підвищення рівня білірубину було пов'язане з нижчим кліренсом SN-38. Рівень білірубину 1,14 мг/дл (95-й перцентиль загальної популяції) призводив до збільшення AUC SN-38 на 32% порівняно з середнім рівнем білірубину 0,44 мг/дл (з 1055 пацієнтів, оцінених у моделі, у 54 рівень білірубину становив ≥ 1,14 мг/дл). Дані щодо пацієнтів з білірубіном >2,8 мг/дл відсутні. Впливу підвищеного вмісту АЛТ/АСТ на концентрацію загального SN-38 не спостерігалось. Дані для пацієнтів із рівнем загального білірубину більш ніж удвічі вищим за ВМН відсутні.

Інші особливі категорії пацієнтів

Вік і стать. Популяційний фармакокінетичний аналіз пацієнтів віком від 20 до 87 років, з яких 11% з попередніх досліджень та 6,9% з NAPOLI-3 були ≥75 років, дозволяє припустити, що вік не має клінічно значущого впливу на концентрацію іринотекану та SN-38.

Стать була виявлена як суттєва коваріата в популяційному фармакокінетичному аналізі зі збільшенням AUC іринотекану на 28% і клінічно значущим збільшенням AUC SN-38 на 32% у жінок без коригування на будь-які інші коваріати.

Раса. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу AUC іринотекану на 32% нижча, що є клінічно значущим, у азійських пацієнтів, ніж у пацієнтів інших етнічних груп.

Зв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою.

NAPOLI-3: за даними аналізу концентрація-безпека 360 пацієнтів дослідження NAPOLI-3, які отримували 50 мг/м² ОНІВАЙД® пегільованийий ліпосомальний у комбінації з 5-ФУ, ЛВ та оксаліплатином, ймовірність діареї ≥ 3 ступеня або нейтропенії ≥ 3 ступеня виявилась вищою при збільшенні концентрації як іринотекану, так і SN-38. Зв'язок концентрація-ефективність не був статистично значущим.

NAPOLI-1: в аналізі сукупних даних 353 пацієнтів вищий рівень C_{max} SN-38 у плазмі асоціювався з підвищеною ймовірністю виникнення нейтропенії, а вищий рівень C_{max} загального іринотекану – діареї.

У NAPOLI-1 вищі концентрації загального іринотекану та SN-38 у плазмі у пацієнтів групи лікування препаратами ОНІВАЙД® пегільованийий ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ були пов'язані з довшим періодом ЗВ та ВБП, а також більшою ЧОВ.

Клінічні характеристики.

Показання.

ОНІВАЙД® пегільованийий ліпосомальний показаний:

– у першій лінії терапії в комбінації з оксаліплатином, 5-фторурацилом (5-ФУ) та лейковорином (ЛВ) для лікування дорослих пацієнтів з метастатичною аденокарциномою підшлункової залози,

Демова О.І.

– в комбінації з 5-ФУ та ЛВ для лікування метастатичної аденокарциноми підшлункової залози дорослих пацієнтів із прогресуванням захворювання після терапії на основі гемцитабіну.

Протипоказання.

Тяжка гіперчутливість в анамнезі до іринотекану або до будь-якої допоміжної речовини. Годування грудьми (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний є цитотоксичним лікарським засобом і при поводженні з ним слід дотримуватися обережності. При поводженні з препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний або при його введенні рекомендовано застосовувати захисні рукавички, захисні окуляри та захисний одяг. При потраплянні дисперсії на шкіру, шкіру слід негайно та ретельно промити водою з милом. У разі потрапляння дисперсії на слизові оболонки, слід ретельно промити їх водою. Враховуючи цитотоксичну природу лікарського засобу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, вагітні медичні спеціалісти не повинні з ним контактувати.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інформація про лікарські взаємодії з ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний ґрунтується на даних наукової літератури щодо неліпосомальних форм іринотекану.

Взаємодії, що впливають на застосування препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний

Індуктори CYP3A4 сильної дії. У пацієнтів, які одночасно отримують неліпосомальну форму іринотекану та протисудомні засоби, що індукують фермент CYP3A4 (фенітоїн, фенобарбітал або карбамазепін), спостерігається значне зниження концентрації іринотекану (зниження показника AUC на 12% при застосуванні звіробією, на 57%–79% при застосуванні фенітоїну, фенобарбіталу або карбамазепіну) та SN-38 (зниження показника AUC на 42% при застосуванні звіробією, на 36%–92% при застосуванні фенітоїну, фенобарбіталу або карбамазепіну). Тому, одночасне застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний з індукторами CYP3A4 може знизити його системну концентрацію.

Інгібітори CYP3A4 та інгібітори UGT1A1 сильної дії. У пацієнтів, які одночасно отримують неліпосомальну форму іринотекану та кетоконазол, інгібітори CYP3A4 та UGT1A1, спостерігається підвищена концентрація SN-38 на 109%. Тому, одночасне застосування препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний з іншими інгібіторами CYP3A4 (наприклад грейпфрутовий сік, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, лопінавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телапревір, вориконазол) може підвищити його системну концентрацію. З огляду на лікарську взаємодію неліпосомальної форми іринотекану та кетоконазолу, одночасне застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний з іншими інгібіторами UGT1A1 (наприклад азатанавір, гемфіброзил, індинавір, регорафеніб) також може підвищувати його системну концентрацію.

Ґрунтуючись на результатах популяційного фармакокінетичного аналізу, одночасне застосування препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ не змінює фармакокінетики препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

Антинеопластичні засоби (включаючи флуцитозин як похідне 5-ФУ). Побічні реакції іринотекану, такі як мієлосупресія, можуть посилюватись іншими антинеопластичними засобами, що мають подібний профіль побічних реакцій. Взаємодії ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний з іншими лікарськими засобами не встановлені.

Осипове О. І

Особливості застосування.

Загальні. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний – це ліпосомальна форма іринотекану з іншими фармакокінетичними властивостями порівняно з неліпосомальною формою іринотекану. Концентрація дози та сила дії відрізняються порівняно з неліпосомальними формами іринотекану.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не є еквівалентним іншим неліпосомальним формам іринотекану і не повинен замінюватись.

В обмеженої кількості пацієнтів, у яких попередньо застосовували неліпосомальні форми іринотекану, не було продемонстровано переваг препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

Мієлосупресія/нейтропенія. Під час лікування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний рекомендовано проводити моніторинг розгорнутого аналізу крові. Пацієнтів слід попередити про ризик нейтропенії та серйозність лихоманки. Фебрильну нейтропенію (температура тіла $> 38^{\circ}\text{C}$ та кількості нейтрофілів ≤ 1 тис. клітин/ мм^3) слід негайно лікувати в умовах стаціонару за допомогою внутрішньовенних антибіотиків широкого спектра дії. У пацієнтів із метастатичною аденокарциномою підшлункової залози, які отримували терапію препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, спостерігалися випадки сепсису з нейтропенічною лихоманкою та наступним септичним шоком із летальним наслідком.

Пацієнтам, у яких виникали тяжкі гематологічні явища, рекомендовано знизити дозу чи припинити лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам із тяжкою недостатністю кісткового мозку не слід застосовувати ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

Опромінення черевної порожнини в анамнезі підвищує ризик тяжкої та фебрильної нейтропенії при лікуванні препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний. Рекомендовано провести ретельний моніторинг аналізу крові та розглянути можливість застосування мієлоїдних факторів росту у пацієнтів з опроміненням черевної порожнини в анамнезі. У пацієнтів, які проходять курс опромінення з одночасним застосуванням препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, необхідно дотримуватися обережності.

Пацієнти з недостатньою глюкуронідацією білірубину, наприклад, із синдромом Жильбера, можуть знаходитись в групі вищого ризику мієлосупресії під час застосування препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

Імуносупресивний ефект і вакцини. Застосування живих або живих ослаблених вакцин у пацієнтів з імунодефіцитом внаслідок застосування хіміотерапевтичних лікарських засобів, включно з ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, може призвести до розвитку серйозних або летальних інфекцій; отже, вакцинації живими вакцинами слід уникати. Дозволено вводити «вбиті» або інактивовані вакцини, однак відповідь на такі засоби може бути послаблена.

Взаємодія з індукторами CYP3A4 сильної дії. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не слід застосовувати одночасно з індукторами ферменту CYP3A4 сильної дії, такими як протисудомні препарати (фенітоїн, фенобарбітал або карбамазепін), рифампін, рифабутин та звірбій, за винятком відсутності терапевтичних альтернатив. Відповідну початкову дозу для пацієнтів, які приймають такі протисудомні препарати або інші індуктори сильної дії, не встановлено. Необхідно розглянути можливість заміни цих лікарських засобів на такі, що не індукують фермент, щонайменше за два тижні до початку терапії ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з інгібіторами CYP3A4 сильної дії чи інгібіторами UGT1A1 сильної дії. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не слід застосовувати одночасно з інгібіторами ферменту CYP3A4 сильної дії (наприклад грейпфрутовий сік, кларитроміцин, індинавір, ітраконазол, лопінавір, нефазодон, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, телапревір,

Основа ОІ

вориконазол). Використання інгібіторів CYP3A4 сильної дії потрібно припинити щонайменше за один тиждень до початку терапії препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не слід застосовувати одночасно з інгібіторами UGT1A сильної дії (наприклад атазанавір, гемфіброзил, індинавір), за винятком відсутності терапевтичних альтернатив.

Діарея. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний може спричинити важку та небезпечну для життя діарею. Препарат не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із непрохідністю кишечника та хронічним запальним захворюванням кишечника.

При застосуванні ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний може виникати рання (через ≤ 24 годин після початку використання) або відстрочена діарея (> 24 годин) (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо виникає рання діарея або холінергічні симптоми, слід розглянути можливість профілактичного або терапевтичного застосування атропіну за відсутності протипоказань. Пацієнтів слід попередити про ризик відстроченої діареї, яка може бути виснажливою та, в рідкісних випадках, небезпечною для життя, оскільки постійні рідкі чи водянисті випорожнення можуть призвести до дегідратації, порушення електролітного балансу, коліту, виразок шлунково-кишкового тракту (ШКТ), інфекції чи сепсису.

Щойно виникають перші рідкі випорожнення, пацієнту слід почати пити велику кількість рідини, що містить електроліти. Пацієнти повинні мати в наявності лоперамід (або аналогічний препарат) для початку лікування відстроченої діареї. Застосування лоперамиду слід розпочинати при першій появі недостатньо сформованих чи рідких випорожнень або ж частіших випорожнень, ніж зазвичай (максимум 16 мг/добу). Лоперамід слід застосовувати доки у пацієнта буде відсутня діарея протягом щонайменше 12 годин. Для запобігання важкої діареї, припинити використання будь-яких лактозовмісних продуктів, підтримувати гідратацію та дотримуватись дієти з низьким вмістом жирів. Якщо при застосуванні лоперамиду діарея триває понад 24 години, слід розглянути можливість застосування додаткового перорального антибіотика (наприклад фторхінолону протягом 7 днів). Лоперамід не слід застосовувати понад 48 годин поспіль через ризик паралітичної непрохідності кишечника. Якщо діарея триває більш ніж 48 годин, необхідно припинити застосування лоперамиду, контролювати й підтримувати рівень електролітів за допомогою рідини та продовжувати застосування антибіотика до зникнення супутніх симптомів.

Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості діареї до ≤ 1 -го ступеня (на 2–3 випорожнення за добу більше, ніж до початку терапії). При появі діареї 3-го або 4-го ступеня тяжкості, наступну дозу препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний необхідно зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Холінергічні реакції. Рання діарея може супроводжуватися холінергічними симптомами, такими як риніт, підвищене слиновиділення, приливи, підвищене потовиділення, брадикардія, міоз і гіперперистальтика. У разі виникнення холінергічних симптомів слід застосовувати атропін.

Реакції гіперчутливості включаючи гострі реакції пов'язані з інфузією. У пацієнтів, які застосовували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, повідомлялося про інфузійні реакції, переважно такі як висипання, кропив'янка, періорбітальний набряк або свербіж. Вперше виявлені явища (всі 1-го або 2-го ступеня) виникали переважно на початку лікування препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, при цьому лише 2 з 10 пацієнтів повідомляли про такі явища після п'ятої дози. Можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи гостру інфузійну реакцію, анафілактичні/анафілактоїдні реакції та ангіоневротичний набряк. У випадку тяжких реакцій гіперчутливості застосування препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний необхідно припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Основа О.І.

Попередня операція Віппла. Пацієнти з операцією Віппла в анамнезі мають підвищений ризик розвитку серйозних інфекцій після застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у комбінації з 5-ФУ та ЛВ. Пацієнтів слід контролювати на наявність ознак інфекції.

Порушення з боку судин. Застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний було пов'язано з тромбоемболічними епізодами, такими як легенева емболія, венозний тромбоз та артеріальна тромбоемболія. Слід ретельно зібрати медичний анамнез для виявлення осіб із численними факторами ризику на додаток до основної пухлини. Пацієнтів потрібно попередити про ознаки й симптоми тромбоемболії та порекомендувати негайно звернутися до лікаря чи медсестри при появі таких ознак або симптомів.

Легенева токсичність. У пацієнтів, які отримували неліпосомальні форми іринотекану, виникали епізоди, подібні до інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ), що призводили до летальних наслідків. У NAPOLI-3 пневмоніт спостерігався у 0,3% пацієнтів, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у комбінації з оксалиплатином та 5-ФУ/ЛВ. До факторів ризику належать захворювання легень в анамнезі, використання пневмотоксичних лікарських засобів, колонієстимулюючі фактори або попередня радіотерапія. У хворих із факторами ризику слід ретельно пильнувати наявність респіраторних симптомів до та під час терапії препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний. Ретикулонодулярна картина на рентгенограмі грудної клітки спостерігалася у невеликого відсотка пацієнтів, які брали участь у клінічному дослідженні з іринотеканом. Вперше виявлена або прогресуюча задишка, кашель та лихоманка повинні стати підставою для переривання лікування препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до отримання діагностичної оцінки. У пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІЗЛ необхідно припинити застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки. У пацієнтів із гіпербілірубінемією спостерігалася більш високі концентрації загального SN-38 (див. розділ «Фармакокінетика») та, отже, підвищений ризик нейтропенії. У пацієнтів із показником загального білірубіну 1,0–2,0 мг/дл слід здійснювати регулярний контроль результатів розгорнутого аналізу крові. Необхідно дотримуватися обережності у пацієнтів із порушенням функції печінки (рівень білірубіну в > 2 рази вище за ВМН; рівень трансаміназ у > 5 разів вище за ВМН). ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у комбінації з іншими гепатотоксичними лікарськими засобами, особливо за наявності порушення функції печінки, слід застосовувати під пильною увагою.

Пацієнти з недостатньою масою тіла (індекс маси тіла $< 18,5$ кг/м²). У NAPOLI-1 у 5 з 8 пацієнтів з недостатньою масою тіла спостерігалися побічні реакції 3-го або 4-го ступеня, переважно мієлосупресія, тоді як у 7 із 8 випадків було потрібне коригування дози, таке як відстрочення, зменшення дози чи припинення застосування препарату. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у пацієнтів з індексом маси тіла $< 18,5$ кг/м² слід застосовувати з обережністю.

Допоміжні речовини. В одному флаконі даного лікарського засобу міститься 33,1 мг натрію, що еквівалентно 1,65% рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію у дорослих.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція для жінок та чоловіків. Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний та протягом 7 місяців після його завершення. Чоловіки мають користуватися презервативами під час терапії препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний та впродовж 4 місяців після її завершення.

Вагітність. Даних щодо застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у вагітних жінок недостатньо. В дослідженнях на тваринах іринотекан продемонстрував

Основа О.І.

ембріотоксичність і тератогенність, тому можна припустити, що при застосуванні препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний під час вагітності ймовірна шкідлива дія на плід. Отже, з огляду на результати досліджень на тваринах та механізму дії іринотекану, ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків крайньої необхідності. При застосуванні ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний під час вагітності або якщо пацієнтка завагітніла під час терапії, її слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний або його метаболіти у грудне молоко людини. Через потенційний ризик розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, лікування препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний під час годування груддю протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнткам не слід годувати груддю протягом одного місяця після застосування останньої дози.

Фертильність. Немає даних щодо впливу препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний на фертильність людини. Дослідження на тваринах продемонстрували, що неліпосомальні форми іринотекану спричиняли атрофію чоловічих та жіночих репродуктивних органів після застосування багаторазових добових доз іринотекану. Перед початком застосування препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний доцільно надати поради пацієнту щодо збереження гамет.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Під час лікування пацієнти мають дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Призначення та введення пацієнтам лікарського засобу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний повинно здійснюватися виключно медичними спеціалістами, які мають досвід проведення протипухлинної терапії.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не є еквівалентним неліпосомальним формам іринотекану і не повинен замінюватись.

Дозування

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не застосовується як монотерапія і його застосування слід продовжувати до прогресування захворювання або втрати переносимості.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатиною, 5-ФУ та ЛВ:

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, оксаліплатин, ЛВ та 5-ФУ вводяться послідовно. Рекомендована доза препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний становить 50 мг/м² внутрішньовенно впродовж 90 хвилин із наступним введенням оксаліплатину в дозі 60 мг/м² внутрішньовенно впродовж 120 хвилин, із наступним введенням ЛВ в дозі 400 мг/м² внутрішньовенно протягом 30 хвилин та 5-ФУ в дозі 2 400 мг/м² внутрішньовенно впродовж 46 годин. Такий режим застосування необхідно проводити кожні 2 тижня. За умови поганої переносимості застосування оксаліплатину можливо припинити та продовжити лікування препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ.

Рекомендована початкова доза препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у пацієнтів гомозиготних за алелями UGT1A1*28 залишається без змін і становить 50 мг/м² внутрішньовенно впродовж 90 хвилин (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ:

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, ЛВ і 5-ФУ вводяться послідовно. Рекомендована доза та схема застосування препарату ОНІВАЙД® пегільований

Осипова О.І.

ліпосомальний: 70 мг/м² внутрішньовенно впродовж 90 хвилин із наступним введенням ЛВ в дозі 400 мг/м² внутрішньовенно протягом 30 хвилин та 5-ФУ по 2 400 мг/м² внутрішньовенно впродовж 46 годин – схема призначається кожні 2 тижні.

У пацієнтів, гомозиготних за алелями UGT1A1*28, слід розпочинати лікування зі зниженої початкової дози препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50 мг/м² (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка») з можливим наступним підвищенням дози до 70 мг/м², за умови доброї переносимості лікування.

Премедикація. Щонайменше за 30 хвилин до початку інфузії препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний пацієнтам рекомендована премедикація стандартними дозами дексаметазону (або еквівалентного кортикостероїду) разом з антагоністом 5-НТ₃ (або іншим протиблювотним засобом).

Корекція дози. Всі коригування дози слід здійснювати з огляду на попередній найвищий ступінь токсичності. Доза ЛВ не потребує коригування.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ:

Таблиця 4: Рекомендації щодо корекції дози препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + оксаліплатин/5-ФУ/ЛВ

Ступень токсичності (значення) за NCI CTCAE ¹	Коригування дози препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний/оксаліплатин/5-ФУ	
Гематологічна токсичність		
Нейтропенія	Не починати новий цикл терапії до досягнення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 2\,000$ клітин/мм ³ (2×10^9 /л)	
Ступінь 3 або 4 ($< 1\,000$ клітин/мм ³) або фебрильна нейтропенія	Перший випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 80% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ на 20%
	Другий випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 65% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ ще на 15%
	Третій випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ ще на 15%
	Четвертий випадок	Припинити лікування
Тромбоцитопенія	Не починати новий цикл терапії до досягнення кількості тромбоцитів ≥ 100 тис./мм ³ (100×10^9 /л).	
Лейкопенія	Коригування дози при лейкопенії та тромбоцитопенії базуються на класифікації токсичності NCI CTCAE та аналогічні рекомендованим вище при нейтропенії	
Негематологічна токсичність*		
Діарея	Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості діареї до ≤ 1 -го ступеня (на 2–3 випорожнення за добу більше, ніж до початку лікування)	
Ступінь 2	Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості діареї до ≤ 1 -го ступеня (на 2–3 випорожнення за добу більше, ніж до початку лікування)	


Осипова О.І.

Ступень токсичності (значення) за NCI CTCAE¹	Коригування дози препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний/оксаліплатин/5-ФУ	
Ступінь 3 або 4	Перший випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 80% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ на 20%
	Другий випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 65% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ ще на 15%
	Третій випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ ще на 15%
	Четвертий випадок	Припинити лікування
<u>Всі інші прояви токсичності*</u> Ступінь 3 або 4	Перший випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 80% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ на 20%
	Другий випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 65% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ ще на 15%
	Третій випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50% початкової дози Знизити дозу оксаліплатину та 5-ФУ ще на 15%
	Четвертий випадок	Припинити лікування
Нудота та блювання Ступінь ≥ 3	Знизити дозу, тільки якщо симптоми зберігаються незважаючи на оптимальну терапію протиблювотним препаратом	
<u>Долонно-підшовний синдром:</u> Ступінь 3 або 4	Перший випадок	Припинити лікування
<u>Нейроцеребеллярна токсичність будь-якого ступеня або серцева токсичність ≥ 2 ступеня</u>	Перший випадок	Припинити лікування
<u>Анафілактична реакція</u>	Перший випадок	Припинити лікування
<u>Інтерстиціальне захворювання легень</u>	Перший випадок	Припинити лікування

* За винятком астенії та анорексії

¹ NCI CTCAE = Загальні термінологічні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США, поточна редакція

Рекомендована початкова доза препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний та рекомендації щодо зниження дози у пацієнтів гомозиготних за алелями UGT1A1*28 залишаються без змін.


Осипова О.І.

ОНІВАЙД® негільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ:

Пацієнтам, які починають лікування із дози ОНІВАЙД® негільований ліпосомальний 50 мг/м² та не підвищують до 70 мг/м², рекомендоване перше зниження дози до 43 мг/м² та друге – до 35 мг/м². Пацієнтам, які потребують наступного зниження дози, рекомендовано припинити лікування.

Пацієнтам гомозиготним за алелями UGT1A1*28, в яких протягом першого циклу терапії відсутні токсичні прояви, пов'язані з ОНІВАЙД® негільований ліпосомальний (знижена доза – 50 мг/м²), можливе збільшення дози до загальної 70 мг/м² у наступних циклах залежно від індивідуальної переносимості.

Таблиця 5: Рекомендації щодо корекції дози препаратів ОНІВАЙД® негільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ для 3 – 4-го ступеня токсичності у негомозиготних пацієнтів за алелем UGT1A1*28

Ступень токсичності (значення) за NCI CTCAE ¹	Коригування дози препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний /5-ФУ (для негомозиготних пацієнтів за алелем UGT1A1*28)	
Гематологічна токсичність		
<u>Нейтропенія</u>	Не починати новий цикл терапії до досягнення абсолютної кількості нейтрофілів $\geq 1\,500$ клітин/мм ³	
Ступінь 3 або 4 ($< 1\,000$ клітин/мм ³) або фебрильна нейтропенія	Перший випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50 мг/м ² Знизити дозу 5-ФУ на 25% (1 800 мг/м ²)
	Другий випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 43 мг/м ² Знизити дозу 5-ФУ додатково на 25% (1 350 мг/м ²).
	Третій випадок	Припинити лікування
<u>Тромбоцитопенія</u>	Не починати новий цикл терапії до досягнення кількості тромбоцитів ≥ 100 тис./мм ³	
<u>Лейкопенія</u>	Коригування дози при лейкопенії та тромбоцитопенії базуються на класифікації токсичності NCI CTCAE та аналогічні рекомендованим вище при нейтропенії	
Негематологічна токсичність ²		
<u>Діарея</u>	Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості діареї до ≤ 1 -го ступеня (на 2–3 випорожнення за добу більше, ніж до початку лікування)	
Ступінь 2	Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості діареї до ≤ 1 -го ступеня (на 2–3 випорожнення за добу більше, ніж до початку лікування)	
Ступінь 3 або 4	Перший випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50 мг/м ² Знизити дозу 5-ФУ на 25% (1 800 мг/м ²)
	Другий випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 43 мг/м ² Знизити дозу 5-ФУ додатково на 25% (1 350 мг/м ²)
	Третій випадок	Припинити лікування
<u>Нудота/блювання</u>	Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості нудоти/блювання до ≤ 1 -го ступеня або до вихідного показника	

Осипова О.І.

Ступень токсичності (значення) за NCI CTCAE ¹	Коригування дози препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний /5-ФУ (для негомозиготних пацієнтів за алелем UGT1A1*28)	
Ступінь 3 або 4 (незважаючи на терапію протиблювотним препаратом)	Перший випадок	Оптимізувати терапію протиблювотним препаратом Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50 мг/м ²
	Другий випадок	Оптимізувати терапію протиблювотним препаратом Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 43 мг/м ²
	Третій випадок	Припинити лікування
<u>Токсичні прояви з боку печінки, нирок, органів дихання або інших органів²</u> ступеня 3 або 4	Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості побічних реакцій до ≤ 1-го ступеня	
	Перший випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 50 мг/м ² Знизити дозу 5-ФУ на 25% (1 800 мг/м ²)
	Другий випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 43 мг/м ² Знизити дозу 5-ФУ додатково на 25% (1 350 мг/м ²)
	Третій випадок	Припинити лікування
Анафілактична реакція	Перший випадок	Припинити лікування
Інтерстиціальне захворювання легень	Перший випадок	Припинити лікування

¹ NCI CTCAE = Загальні термінологічні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США, поточна редакція.

² За винятком астенії та анорексії; астенія та 3-го ступеня анорексія не потребують коригування дози.

Таблиця 6: Рекомендації щодо корекції дози препаратів ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ для 3 – 4-го ступеня токсичності у гомозиготних пацієнтів за алелем UGT1A1*28

Ступінь токсичності (значення) за NCI CTCAE ¹	Коригування дози ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний/5-ФУ (для гомозиготних пацієнтів за алелем UGT1A1*28 без попереднього збільшення дози ³ до 70 мг/м ²)	
Побічні реакції ² ступеня 3 або 4	Не починати новий цикл терапії до зменшення тяжкості небажаних явищ до ≤ 1-го ступеня	
	Перший випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 43 мг/м ² Коригування дози 5-ФУ згідно з табл. 5
	Другий випадок	Знизити дозу ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 35 мг/м ² Коригування дози 5-ФУ згідно з табл. 5
	Третій випадок	Припинити лікування
Анафілактична реакція	Перший випадок	Припинити лікування
Інтерстиціальне захворювання легень	Перший випадок	Припинити лікування

Основа Q.S.

- ¹ NCI CTCAE = Загальні термінологічні критерії небажаних явищ Національного інституту раку США, поточна редакція.
- ² За винятком астенії та анорексії; астенія та 3-го ступеня анорексія не потребують коригування дози.
- ³ У разі підвищення дози ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний до 70 мг/м² та хорошої переносимості у наступних циклах лікування, рекомендоване коригування дози згідно з табл. 5.

Особливі категорії пацієнтів

Порушення функції печінки. Спеціальні дослідження з оцінки ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний при порушенні функції печінки не проводили. Застосування даного лікарського засобу слід уникати у пацієнтів із рівнем білірубину > 2,0 мг/дл, або рівнем аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) у > 2,5 рази вищим за ВМН або у > 5 разів вищим ВМН у разі наявності печінкових метастаз (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок. Спеціальні дослідження з оцінки ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний при порушенні функції нирок не проводили. У пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня тяжкості коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Не рекомендовано застосовувати ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (CLcr < 30 мл/хв).

Пацієнти літнього віку. 49,6% пацієнтів у NAPOLI-3 та 41% у NAPOLI-1, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, були ≥ 65 років. Коригування дози не рекомендоване.

Спосіб застосування

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний призначений для внутрішньовенного застосування. Концентрат перед введенням слід розвести та використовувати у вигляді однократної внутрішньовенної інфузії впродовж 90 хвилин. Більше інформації наведено в підрозділі «Приготування та введення дисперсії».

Приготування та введення дисперсії. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний постачається у вигляді стерильної ліпосомальної дисперсії в концентрації 4,3 мг/мл і його необхідно розводити перед введенням за допомогою голки калібром не більше 21. Препарат розводять 5%-им розчином глюкози для ін'єкцій або розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій для приготування дисперсії відповідної дози препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, розведеного до кінцевого об'єму 500 мл. Розведену дисперсію перемішують, обережно перевертаючи флакон. Розведена дисперсія повинна бути від прозорого до злегка білого кольору, або злегка опалесцентною та не містити видимих часток. В якості терапії першої лінії дорослих пацієнтів з метастатичною аденокарциномою підшлункової залози, ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний слід вводити перед введенням оксаліплатину, після чого вводять ЛВ, а потім 5-ФУ. Для лікування метастатичної аденокарциноми підшлункової залози дорослих пацієнтів із прогресуванням захворювання після терапії на основі гемцитабіну, ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний застосовують перед введенням ЛВ, після чого вводять 5-ФУ. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не слід вводити у вигляді болусної ін'єкції чи нерозведеної дисперсії.

Під час приготування інфузії необхідно дотримуватися асептичних методик. ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний призначений тільки для одноразового застосування.

Слід дотримуватися обережності для уникнення екстравазації та перевіряти місце ін'єкції на наявність ознак запалення. У випадку екстравазації рекомендується промити уражене місце розчином натрію хлориду 9 мг/мл (0,9%) для ін'єкцій та/або стерильною водою та прикласти лід.

Для ознайомлення з умовами зберігання після розведення лікарського засобу див. розділ «Термін придатності».

Невикористаний лікарський засіб або витратні матеріали необхідно утилізувати відповідно до місцевого законодавства.

Основа Р. І.

Запобіжні заходи при поводженні з лікарським засобом або при його застосуванні
ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний – цитотоксичний лікарський засіб. При поводженні з препаратом або при його застосуванні рекомендовано використовувати рукавички, захисні окуляри та захисний одяг. Вагітні медичні спеціалісти не повинні розводити чи вводити ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

Діти.

Безпека та ефективність препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний у дітей та підлітків віком ≤ 18 років наразі не встановлено. Дані відсутні.

Передозування.

У клінічних дослідженнях ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний застосовувався в дозах до 210 мг/м^2 у пацієнтів із різними видами злоякісних пухлин. Побічні реакції у таких пацієнтів були аналогічні тим, про які повідомлялося при застосуванні рекомендованих доз та режимів дозування.

Повідомлялося про передозування неліпосомальними формами іринотекану в дозах, які приблизно вдвічі перевищують рекомендовану терапевтичну дозу іринотекану, що може мати летальні наслідки. Найбільш значні побічні реакції, про які повідомлялося, включали тяжку нейтропенію та тяжку діарею.

Не існує відомого антидоту на випадок передозування препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний. Необхідно розпочати максимально ефективну підтримуючу терапію для попередження дегідратації через діарею та розпочати лікування будь-яких інфекційних ускладнень.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ (NALIRIFOX):

Наступні побічні реакції пов'язані із застосуванням ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, який застосовувався у комбінації з оксаліплатин/5-ФУ/ЛВ, спостерігалися у 370 пацієнтів, які попередньо не отримували хіміотерапію з приводу метастатичної аденокарциноми підшлункової залози. Найбільш частими побічними реакціями (поширеність $\geq 20\%$) були діарея, нудота, блювання, зниження апетиту, втома, астенія, нейтропенія, зниження кількості нейтрофілів та анемія. Найбільш частими тяжкими побічними реакціями ($\geq 5\%$ ступеня 3 або 4) були діарея, нудота, блювання, зниження апетиту, втома, астенія, нейтропенія, зниження кількості нейтрофілів, анемія та гіпокаліємія. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($\geq 2\%$) були діарея, нудота, блювання та дегідратація. Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний і призвели до остаточного припинення його застосування, спостерігалися у 9,5% пацієнтів; найчастішою побічною реакцією, що призвела до припинення лікування, була нейтропенія.

Частота зниження дози ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний через побічні реакції (незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку) спостерігалась у 52,4% пацієнтів; найчастішими побічними реакціями, що потребували зниження дози ($\geq 5\%$), були діарея, нудота, нейтропенія та зниження кількості нейтрофілів. Застосування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний через побічні реакції було відкладено (незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку) у 1,9% пацієнтів; найчастішими побічними реакціями, які потребували переривання, були реакції гіперчутливості та реакції, пов'язані з інфузією, які спостерігались у 0,5% пацієнтів.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ:

Наведені нижче побічні реакції, пов'язані із застосуванням ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, спостерігалися у 264 пацієнтів з метастатичною аденокарциномою

Осінюва О.І.

підшлункової залози, які отримували лікування після прогресування захворювання на базі терапії гемцитабіну.

Найбільш частими побічними реакціями (частота $\geq 20\%$) при терапії ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ були: діарея, нудота, блювання, зниження апетиту, нейтропенія, втома, астения, анемія, стоматит і пірексія. Найбільш частими серйозними побічними реакціями ($\geq 2\%$) при терапії препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний були: діарея, блювання, фебрильна нейтропенія, нудота, пірексія, сепсис, дегідратація, септичний шок, пневмонія, гостра ниркова недостатність і тромбоцитопенія.

Побічні реакції, які призвели до відміни лікування, склали 11% при застосовуванні ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ.

Найчастіше повідомлялося про наступні побічні реакції, які спричинили відміну лікування: інфекція та діарея – при застосовуванні ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ.

Перелік побічних реакцій

Побічні реакції на основі даних досліджень та досвіду постмаркетингового застосування. Побічні реакції, які можуть виникати під час лікування препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний, наведено нижче та класифіковано за класами систем органів і частотою їх виникнення. В межах кожного класу систем органів та частоти виникнення побічні реакції представлені в порядку зниження серйозності. Частота визначається таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)* та частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Побічні реакції, про які повідомлялося при застосовуванні терапії препаратом ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний

Клас системи органів, частота*	В комбінації з оксалиплатином/5-ФУ/ЛВ (у NAPOLI-3)	В комбінації з 5-ФУ/ЛВ (у NAPOLI-1 та постмаркетинговий досвід застосування)
Інфекції та інвазії		
Часто	сепсис, інфекція сечовивідних шляхів, кандидозна інфекція, назофарингіт	септичний шок, сепсис, пневмонія, фебрильна нейтропенія, гастроентерит, оральний кандидоз
Нечасто	дивертикуліт, пневмонія, анальний абсцес, фебрильна інфекція, гастроентерит, інфекція слизової оболонки, грибкова інфекція ротової порожнини, клостридіальна інфекція, кон'юнктивіт, фурункл, простий герпес, ларингіт, пародонтит, пустульозний висип, синусит, інфекція зубів, вульвовагінальний мікоз	біліарний сепсис
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначені (включаючи кісти та поліпи)		
Нечасто	перитуморальний набряк	
З боку системи крові та лімфатичної системи		
Дуже часто	анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія	нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія

Осінкова О.І.

Часто	фебрильна нейтропенія, лейкопенія, лімфопенія	лімфопенія
Нечасто	панцитопенія, гемолітична анемія	
З боку імунної системи		
Нечасто	гіперчутливість	гіперчутливість
Частота невідома		анафілактичні/анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк
З боку метаболізму та обміну речовин		
Дуже часто	гіпокаліємія, зниження апетиту	гіпокаліємія, гіпомагніємія, дегідратація, зниження апетиту
Часто	дегідратація, гіпонатріємія, гіпофосфатемія, гіпомагніємія, гіпоальбуміємія, гіпокальціємія	гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіпофосфатемія
Нечасто	порушення електролітного балансу, гіперкальціємія, загибель клітин, гіпохлоремія, подагра, гіперглікемія, гіперкаліємія, дефіцит заліза, порушення харчування	
З боку психіки		
Часто		безсоння
Нечасто	безсоння, сплутаність свідомості, депресія, невроз	
З боку нервової системи		
Дуже часто	периферична нейропатія, дисгевзія, парестезія	запаморочення
Часто	тремор, нейротоксичність, дизестезія, холінергічний синдром, головний біль, запаморочення	холінергічний синдром, дисгевзія
Нечасто	конвульсії, крововилив у мозок, церебральна ішемія, ішемічний інсульт, втрата нюху, агевзія, порушення рівноваги, гіперсомнія, гіпоестезія, інтелектуальні порушення, летаргія, порушення пам'яті, пресінкопе, сінкопе, транзиторна ішемічна атака	
З боку органів зору		
Часто	нечіткість зору	
Нечасто	підразнення очей, зниження гостроти зору	
З боку органів слуху та вестибулярного апарату		
Нечасто	вертиго	
З боку серця		
Часто	тахікардія	гіпотензія
Нечасто	стенокардія, гострий інфаркт	

О.І. Осипова

	міокарда, пальпітація	
3 боку судинної системи		
Часто	артеріальна гіпотензія, тромбоемболічні випадки	легенева емболія, тромбоемболічні випадки
Нечасто	артеріальна гіпертензія, периферичний холод, гематома, флебіт	
3 боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння		
Часто	легенева емболія, гикавка, задишка, носова кровотеча	задишка, дисфонія
Нечасто	біль у носоглотці, кашель, гіпероксія, запалення слизової оболонки носа, ателектаз, дисфонія, пневмоніт	гіпоксія, інтерстиціальне захворювання легень (включаючи пневмоніт)
3 боку шлунково-кишкового тракту		
Дуже часто	діарея, нудота, блювання, біль/дискомфорт в абдомінальній ділянці, стоматит	діарея, блювання, нудота, біль в абдомінальній ділянці, стоматит
Часто	коліт, ентероколіт, запор, сухість в роті, метеоризм, здуття живота, диспепсія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, геморой, дисфагія	коліт, геморой
Нечасто	шлунково-кишкова токсичність, непрохідність дванадцятипалої кишки, анальне нетримання, афтозна виразка, оральна дизестезія, біль в ротовій порожнині, ураження язика, анальна тріщина, ангулярний хейліт, дисхезія, парестезія ротової порожнини, карієс зубів, відрижка, шлунковий розлад, гастрит, ураження ясен, біль у яснах, гематоксезія, гіперестезія зубів, паралітична кишкова непрохідність, набряк губи, виразка ротової порожнини, езофагеальний спазм, захворювання пародонту, ректальний крововилив	езофагіт, проктит
3 боку гепатобіліарної системи		
Часто	гіпербілірубінемія	гіпоальбумінемія
Нечасто	холангіт, токсичний гепатит, холестаза, печінковий цитоліз	
3 боку шкіри та підшкірної клітковини		
Дуже часто	алопеція	алопеція
Часто	сухість шкіри, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, висипання,	свербіж

Основа 0.1

	гіперпигментація шкіри	
Нечасто	свербіж, гіпергідроз, бульозний дерматит, генералізований ексфоліативний дерматит, еритема, токсичність нігтьової пластини, папула, петехія, псоріаз, чутливість шкіри, ексфоліація шкіри, ураження шкіри, телеангіоектазія, кропив'янка	кропив'янка, висипання, зміна забарвлення нігтів
Частота невідома		еритема
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини		
Часто	м'язова слабкість, міалгія, м'язові спазми	
Нечасто	артралгія, біль у спині, біль у кістках, біль у кінцівках, поліартрит	
З боку нирок та сечовивідних шляхів		
Часто	гостре ураження нирок	гостра ниркова недостатність
Нечасто	порушення функції нирок, ниркова недостатність, дизурія, протеїнурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		
Нечасто	вульвовагінальна сухість	
Загальні розлади та реакції в місці введення		
Дуже часто	астенія, запалення слизових оболонок	пірексія, периферичний набряк, запалення слизових оболонок, астенія
Часто	пірексія, набряк, озноб	реакція, пов'язана з інфузією, набряк
Нечасто	нездужання, загальне погіршення стану здоров'я, запалення, поліорганна недостатність, грипоподібне захворювання, некардіальний біль у грудях, пахвовий біль, біль у грудях, гіпотермія, біль, набряк обличчя, температурна інтолерантність, ксероз	
Результати лабораторних досліджень		
Дуже часто	зниження маси тіла	зниження маси тіла
Часто	підвищення рівня трансаміназ (АЛТ та АСТ), підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня креатиніну в крові	підвищення рівня білірубіну, підвищення рівня трансаміназ (АЛТ та АСТ), збільшення міжнародного нормалізованого коефіцієнта
Нечасто	збільшення міжнародного нормалізованого коефіцієнта, зниження рівня загального білка, зниження ниркового	

Основа 01

	кліренсу креатиніну, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, збільшення кількості моноцитів, підвищення рівня тропоніну I	
Травми, отруєння та процедурні ускладнення		
Часто	реакції, пов'язані з інфузією	

* У дослідженні NAPOLI-1 рідкі випадки не можуть бути визначені через невеликий розмір вибірки

Опис деяких побічних реакцій

Мієлосупресія.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: летальними випадками були фебрильна нейтропенія або панцитопенія, кожна з яких виникла у 0,3% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: мієлосупресія (нейтропенія/лейкопенія, тромбоцитопенія та анемія) була більш частою в групі пацієнтів, які застосовували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ порівняно з контрольною групою, що отримувала 5-ФУ/ЛВ.

Нейтропенія/лейкопенія.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: лейкопенія 3 або 4 ступеня спостерігалася у 0,8% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX.

У NAPOLI-3, в якому порівнювали ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний плюс оксаліплатин/5-ФУ/ЛВ (NALIRIFOX) з гемцитабіном плюс наб-паклітаксел (Gem+NabP), вища частота нейтропенії спостерігалась в групі Gem+NabP. Нейтропенія 3 або 4 ступеня, зниження кількості нейтрофілів і фебрильна нейтропенія спостерігалися у 14,1%, 9,7% і 1,9% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: нейтропенія/лейкопенія була найбільш помітним важливим проявом гематологічної токсичності. Нейтропенія $\geq$ 3-го ступеня тяжкості частіше спостерігалася у пацієнтів, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ (27,4%), порівняно з тими, які лікувалися 5-ФУ/ЛВ (1,5%). Нейтропенічна лихоманка/сепсис частіше спостерігалися у хворих, які застосовували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ (у 4 пацієнтів; 3,4%), порівняно з контрольною групою, що застосовувала 5-ФУ/ЛВ (у 1 пацієнта; 0,7%). Середній час максимального зниження рівня нейтрофілів для $\geq$ 3-го ступеня нейтропенії становить 23 дні (діапазон – від 8 до 104) після застосування першої дози ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний.

Тромбоцитопенія.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: тромбоцитопенія 3 або 4 ступеня спостерігалася у 0,5% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: тромбоцитопенія $\geq$ 3-го ступеня тяжкості виникала у 2,6% пацієнтів, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ, та 0% тих, що лікувалися 5-ФУ/ЛВ.

Анемія.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: анемія 3 або 4 ступеня спостерігалася у 7,3% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: анемія $\geq$ 3-го ступеня тяжкості виникала у 10,3% пацієнтів групи ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ, та у 6,7% пацієнтів, які отримували лікування 5-ФУ/ЛВ.

Гостра ниркова недостатність.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: в NAPOLI-3 порушення функції нирок спостерігалось у 0,3% пацієнтів і було 3 або 4 ступеня, ниркова недостатність 1-4 ступеня спостерігалась у 0,5% пацієнтів, серед них

Сенцова О.І.

0,3% - 3 або 4 ступеня, гостре ураження нирок 1-4 ступеня спостерігалось у 1,1% пацієнтів, серед них 0,8% - 3 або 4 ступеня у пацієнтів, які отримували NALIRIFOX. Підвищення рівня креатиніну в крові 1-4 ступеня спостерігалась у 1,4% пацієнтів, серед них 0,3% - 3 або 4 ступеня, зниження ниркового кліренсу креатиніну 1 або 2 ступеня спостерігалось у 0,3% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX. Був один випадок (0,3%) ниркової недостатності з летальним наслідком у групі NALIRIFOX.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: в NAPOLI-1 порушення функції нирок та гостра ниркова недостатність зазвичай спостерігалися у пацієнтів зі зменшенням об'єму міжклітинної рідини через нудоту/блювання та/або діарею. Гостра ниркова недостатність мала місце у 6 зі 117 пацієнтів (5,1%) групи ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ.

Діарея та пов'язані з нею побічні реакції.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: в NAPOLI-3 у групі NALIRIFOX спостерігалась вища частота діареї всіх ступенів, а також 3 або 4 ступеня. Діарея 1-4 ступеня спостерігалась у 64,3% пацієнтів, а діарея 3 або 4 ступеня - у 19,5% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX. У пацієнтів групи NALIRIFOX, спостерігалися такі холінергічні реакції, як риніт, ринорея, гіперсекреція слини, приливи, приливи жару та підвищена сльозотеча.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: у NAPOLI-1 діарея 3 або 4 ступеня спостерігалась у 12,8% пацієнтів, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ. Для пацієнтів, у яких виникала відстрочена діарея, середній час до її початку складав 8 днів з моменту застосування попередньої дози препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний. Рання діарея розвивалася переважно протягом ≤ 24 годин після введення дози та зазвичай минала. Рання діарея може супроводжуватися холінергічними симптомами, які можуть включати риніт, підвищене слиновиділення, приливи, підвищене потовиділення, брадикардію, міоз і гіперперистальтику, що може спричинити абдомінальні спазми. Рання діарея виникала у 29,9% пацієнтів, а холінергічні події - у 3,4% пацієнтів, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ.

Реакція, пов'язана з інфузією.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: в NAPOLI-3 реакція, пов'язана з інфузією, спостерігалась у 1,4% пацієнтів, які отримували NALIRIFOX і ці реакції були легкі або помірні (1 або 2 ступеня).

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: в NAPOLI-1 про гострі інфузійні реакції повідомлялося у 6,8% пацієнтів групи ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ.

Інші особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку.

Загалом не повідомлялося про значущі клінічні відмінності з безпеки між пацієнтами віком ≥ 65 років та < 65 років.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з оксаліплатином, 5-ФУ та ЛВ: у NAPOLI-3 середній вік становив 65 років (діапазон від 20 до 85), 50,1% пацієнтів були віком щонайменше 65 років, а 6,9% — ≥ 75 років. Дані з безпеки за віковими групами відповідали даним групи NALIRIFOX у загальній популяції.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний в комбінації з 5-ФУ та ЛВ: у NAPOLI-1 спостерігалася більша частота припинення лікування у пацієнтів між ≥ 65 та < 65 роками, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ (14,8% та 7,9% відповідно), і в деяких випадках побічні реакції не минали. Побічні реакції 3-го ступеня або вище та серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням, були частішими у пацієнтів віком < 65 років (84,1% та 50,8%) порівняно з пацієнтами віком ≥ 65 років (68,5% та 44,4%). І навпаки, у дослідженні аденокарциноми підшлункової залози, у пацієнтів віком > 75 років (n=12) частіше спостерігалися серйозні побічні реакції, відстрочення

Осінюк Р.І.

застосування, зменшення дози та припинення лікування порівняно з пацієнтами віком ≤ 75 років ($n=105$) під час лікування ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ.

Азійська популяція. В NAPOLI-1 порівняно з пацієнтами європеїдної раси, у пацієнтів азійського походження спостерігалось менше випадків діареї [у 14 (19,2%) із 73 пацієнтів європеїдної раси та у 1 з 33 (3,3%) пацієнтів азійського походження спостерігалася діарея ≥ 3 -го ступеня], але більше випадків та більш тяжкий ступінь тяжкості нейтропенії. У пацієнтів, які отримували ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний + 5-ФУ/ЛВ, частота нейтропенії ≥ 3 ступеня була вищою серед пацієнтів азійського походження (18 із 33; 55%) порівняно з пацієнтами європеїдної раси (13 із 73; 18%). Нейтропенічна лихоманка/нейтропенічний сепсис спостерігалися у 6% пацієнтів азійського походження порівняно з 1% таких європеїдної раси. Це узгоджується з популяційним фармакокінетичним аналізом, який продемонстрував нижчу концентрацію іринотекану та вищу концентрацію його активного метаболіту SN-38 у пацієнтів азійського походження, ніж у пацієнтів європеїдної раси.

Пацієнти з порушенням функції печінки. В ході клінічних досліджень по вивченню неліпосомальних форм іринотекану при застосуванні за тижневою схемою застосування, у пацієнтів із помірно підвищеним вихідним рівнем загального білірубіну сироватки крові (1,0 – 2,0 мг/дл) ймовірність виникнення нейтропенії першого циклу 3-го або 4-го ступеня тяжкості була значно більшою порівняно з пацієнтами, у яких вихідний рівень білірубіну був менше 1,0 мг/дл.

Пацієнти гомозиготні за алелем UGT1A1. Особи з гомозиготністю 7/7 за алелем UGT1A1*28 мають підвищений ризик розвитку нейтропенії через застосування неліпосомальних форм іринотекану. В NAPOLI-1 частота нейтропенії ≥ 3 -го ступеня тяжкості у таких пацієнтів (2 із 7; 28,6%) була аналогічною показнику у негомозиготних пацієнтів за алелем UGT1A1*28, які отримували початкову дозу препарату ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний 70 мг/м² (30 зі 110; 27,3%) (див. розділ «Фармакодинаміка»). Це спостереження не оцінювалося в NAPOLI-3.

Пацієнти зі зниженою масою тіла (індекс маси тіла $< 18,5$ мг/м²). У NAPOLI-1 у 5 з 8 пацієнтів зі зниженою вагою спостерігалися побічні реакції 3-го або 4-го ступеня, переважно міслосупресія. У 7 із 8 випадків була потрібна корекція дози (відстрочення, зменшення дози чи припинення застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»)). Це спостереження не оцінювалося в NAPOLI-3.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

Невідкупорений флакон. 3 роки.

Після розведення. Хімічну та фізичну стабільність розведеної дисперсії для інфузій було продемонстровано при температурі 15°C – 25°C протягом періоду до 6 годин або в холодильнику (2°C – 8°C) впродовж не більше ніж 24 годин. Із мікробіологічного погляду препарат слід використати негайно. Якщо препарат не було застосовано негайно, відповідальність за умови та тривалість зберігання несе користувач.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику (2°C – 8°C). Не заморожувати. Зберігати флакон у зовнішній картонній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Умови зберігання препарату після розведення див. розділ «Термін придатності».

Осипова О.І.

Несумісність.

ОНІВАЙД® пегільований ліпосомальний не слід змішувати одночасно з іншими лікарськими засобами, окрім тих що зазначено у «Приготування та введення дисперсії».

Упаковка.

По 10 мл у флаконі; по 1 флакону в коробці з картону;
по 10 мл у флаконі; по 1 флакону в стандартно-експортній упаковці, яка міститься у картонній коробці з маркуванням українською мовою з інструкцією для медичного застосування;
по 10 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці зі стікером українською мовою.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Лабораторії Серв'є Індастрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

905 рут де Саран, 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran, 45520 Gidy, France.

Заявник.

Ле Лаборатуар Серв'є/Les Laboratoires Servier.

Місцезнаходження заявника.

50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France.

Для отримання будь-якої інформації щодо лікарського засобу просимо звертатися до ТОВ «Серв'є Україна» за тел. (044) 490 3441.

Дата останнього перегляду. 04.02.25


Осипова О. І.