

Lipozomální irinotekan – nová možnost systémové léčby karcinomu pankreatu

Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Úvod

Karcinom pankreatu je závažným medicínským i společenským problémem dnešní doby. Incidence karcinomu pankreatu byla v ČR v roce 2018 21,5/100 000 obyvatel, úmrtnost byla 19,2/100 000 obyvatel [1]. Téměř stejné hodnoty incidence a mortality ukazují na extrémně nepříznivou prognózu tohoto nádorového onemocnění. Výskyt karcinomu pankreatu má navíc výrazně stoupající tendenci – od roku 1980 došlo ke zdvojnásobení výskytu i úmrtnosti [2]. Tento nárůst nebyl vysvětlen. Mezi rizikové faktory patří chronická pankreatitida, diabetes mellitus (tady může jít o rizikový faktor ale i o následek časněho nádoru), rodinná anamnéza a kouření [3]. Nádory pankreatu

se vyskytují ve zvýšené míře u nosičů některých onkogenních mutací (BRCA1/2, Lynchův syndrom, familiární adenomatózní polypóza). Histologicky se většinou se jedná o ductální adenokarcinom. Přibližně 60–70 % nádorů vychází z hlavy slinivky břišní, 20–25 % z těla a asi 10–20 % z oblasti kaudy pankreatu [4].

Časný karcinom pankreatu je většinou asymptomatický. V pokročilejších stadiích lze pozorovat bolesti břicha nebo zad, hubnutí a ikterus (hlavně u nádorů v oblasti hlavy pankreatu). Dále se vyskytují únava, deprese, nevolnost, zvracení a průjem. Přítomné mohou být i paraneoplastické příznaky jako tromboflebitida [5].

Léčba počátečních stadií karcinomu pankreatu je chirurgická, přičemž je ale

nemoc nechvalně známá nízkým procentem resekovatelných nádorů kvůli invazivnímu růstu do okolních orgánů a cévních struktur a časně generalizaci. Standardními režimy systémové léčby jsou FOLFIRINOX, tj. oxaliplatin, irinotekan, 5-fluorouracil (5-FU) a leukovorin (LV) a kombinace gemcitabinu s nab-paklitaxelem. U pacientů v horším celkovém stavu nebo s orgánovou dysfunkcí je možno použít monoterapii gemcitabinem nebo některým fluoropyrimidinem, avšak bez nadějí na zásadnější prodloužení přežití (tab. 1).

Doporučená sekvence léčby u pacientů v dobrém klinickém stavu je znázorněna na schématu 1 [6,7]. Kombinace lipozomálního irinotekanu, 5-FU a LV je první možností systémové léčby 2. linie pro toto onemocnění, pro kterou jsou k dispozici důkazy o účinnosti z randomizované studie.

Dalšími možnostmi léčby pro vybrané skupiny pacientů je olaparib u pacientů s germinální mutací BRCA1/2, entrectinib nebo larotrectinib u pacientů s fúzními aberacemi NTRK a inhibitory kontrolních bodů u pacientů s deficiencí oprav chybně spárovaných bazí (tzv. mismatch repair deficiency) [6,7].

Lipozomální irinotekan

Irinotekan je inhibitor topoizomerázy I používaný především k léčbě nádorů trávicího traktu. Pegylovaný lipozomální irinotekan (nal-IRI, Onivyde®) je lipozomální léková forma irinotekanu s prodlouženým účinkem k intravenóznímu podávání (schéma 1). V preklinických studiích se zjistilo, že při použití nal-IRI je při stejných dávkách dosaženo vyšší expozice nádoru než u konvenčního irinotekanu. Děje se tak díky vyšší účinné

Tab. 1. Současné schéma doporučené léčby metastatického karcinomu pankreatu [6,7] (upraveno podle registrací a úhrad léků v ČR).

Populace	1. linie	2. linie
pacienti v dobrém celkovém stavu (PS 0–1) a bez závažných komorbidit	nab-paclitaxel+gemcitabin FOLFIRINOX	nal-IRI+5-FU/LV FOLFIRINOX FOLFOX infuzní režim 5-FU/LV kapecitabin nab-paclitaxel+gemcitabin gemcitabin
ostatní pacienti schopní systémové léčby	gemcitabin	nal-IRI+5-FU/LV infuzní režim 5-FU/LV kapecitabin
	kapecitabin	gemcitabin
	infuzní režim 5-FU/LF	gemcitabin

5-FU – 5-fluorouracil, FOLFIRINOX – kombinovaná chemoterapie (oxaliplatin, irinotekan, leukovorin, 5-FU), FOLFOX – kombinovaná chemoterapie (oxaliplatin, leukovorin, 5-FU), LV – leukovorin, nal-IRI – lipozomální irinotekan, PS – performance score

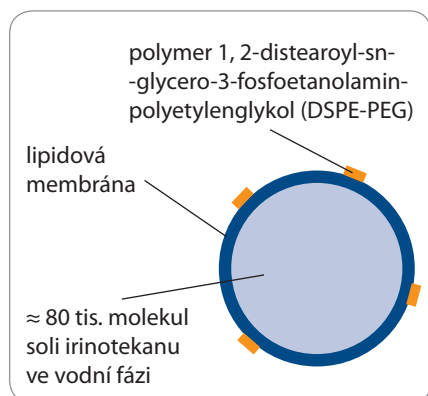


Schéma 1. Pegylovaná lipozomální částice obsahující irinotekan.

koncentraci v nádoru a delšímu působení nal-IRI; výsledkem je pak vyšší míra inhibice nádorového růstu ve srovnání s konvenčním irinotekánem [8,9].

Farmakologické vlastnosti

Irinotekan uvolňovaný z pegylované lipozomální formy (schéma 1) je prolečivem, které se nespecifickými karboxylesterázami převádí na 100–1000× aktivnější metabolit SN-38. Irinotekan i SN-38 se reverzibilně váží na komplex topoizomeráza I-DNA. Dochází k inhibici v opětovné ligaci jednořetězcových zlomů, které topoizomeráza I indukuje, aby zmírnila torzní napětí během procesů replikace, transkripce a opravy DNA. Lipozomální forma nal-IRI prodlužuje dostupnost irinotekanu, brání jeho předčasné proměně na aktivní, ale krátkodobý, SN-38 a zlepšuje distribuci léku. Je to nejspíše díky tzv. fenoménu zvýšené permeability a retence, který nespecificky vyvolává vyšší koncentraci lipozomálních částic v nádoru, a to bez ohledu na jejich obsah. S tím souvisí i snížená systémová toxicita nal-IRI oproti konvenčnímu irinotekánu.

Poločas nal-IRI je oproti konvenčnímu irinotekánu přibližně 3× delší. Irinotekan uvolňovaný z nal-IRI je metabolizován několika enzymatickými systémy, jako jsou karboxylesteráza a uridindifosfát-glukuronosyltransferáza 1A1 (UGT1A1). UGT1A1 také zodpovídá za konverzi SN-38 na neaktivní metabolit.

U starších pacientů nebo na základě pohlaví není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (glo-

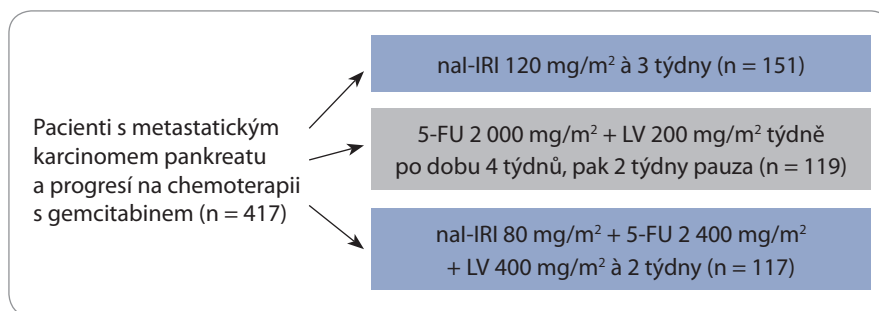


Schéma 2. Studie NAPOLI-1.

5-FU – 5-fluorouracil, LV – leukovorin, nal-IRI – lipozomální irinotekan

merulární filtrace (GFR) 30–89 ml/min)) není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou renální insuficiencí (GFR < 30 ml/min) chybí data a nal-IRI se u těchto pacientů nedoporučuje podávat. U pacientů s poruchou jater a zvýšeným bilirubinem se poločas nal-IRI prodlužuje; u pacientů s bilirubinem > 34 μmol/l nebo ALT či AST odpovídající > 2,5násobku normy nejsou k dispozici relevantní údaje a lék by se v těchto případech neměl podávat [8,9].

Nal-IRI je samozřejmě zkoušen především u malignit, u nichž indikován klasický irinotekan. Registrační studií u karcinomu pankreatu byla NAPOLI-1, viz dále [10]. U karcinomu pankreatu probíhá studie NAPOLI-3, a to i v několika českých centrech, kde nal-IRI nahrazuje klasický irinotekan v režimu FOLFIRINOX. Kromě karcinomu pankreatu probíhají studie u kolorektálního karcinomu, např. randomizovaná studie fáze II PEPOL pro pacienty ve 2. linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu [11]. Studie NAPOLI-2 je zase mířená na pacienty s cholangiokarcinomem a progresí na jiné léčbě. Další studie, většinou časných fází, se zabývají využitím nal-IRI v léčbě gliomů, skvamózních karcinomů hlavy a krku, adenokarcinomu jícnu a gastroezofageální junkce, karcinomu plic a samozřejmě zejména karcinomu pankreatu v různých kombinacích a indikacích [12].

Studie NAPOLI-1

NAPOLI-1 byla globální, otevřená randomizovaná studie fáze III [10,13]. Pacienti byli zpočátku randomizováni do dvou větví – nal-IRI v monoterapii 120 mg/m² (ekvivalent 100 mg/m² klasického irinotekanu) každé 3 týdny

nebo k léčbě 5-FU 2 000 mg/m² s LV 200 mg/m² každý týden po dobu prvních 4 týdnů 6týdenního cyklu. Později byl protokol studie změněn a bylo přidáno třetí studijní rameno nal-IRI 80 mg/m² (ekvivalent 70 mg/m² klasického irinotekanu) každé 2 týdny v kombinaci s 5-FU 2 400 mg/m² a LV 400 mg/m² každé 2 týdny (schéma 2). Právě výsledky dosažené v tomto třetím, kombinačním rameni změnily algoritmus léčby karcinomu pankreatu.

Primárním cílovým parametrem studie NAPOLI-1 bylo celkové přežití (overall survival – OS) hodnocené v celé populaci nemocných zařazených do studie (tzv. intent-to-treat populace). Sekundární cílové parametry zahrnovaly přežití bez progresu (progression-free survival – PFS), celkové procento léčebných odpovědí (overall response rate – ORR) a odpověď CA19-9 (tj. ≥ 50% pokles sérové hladiny CA19-9 oproti výchozí hodnotě alespoň 1× během léčby).

Do studie bylo zařazeno 417 nemocných. Medián OS v rameni nal-IRI+5-FU/LV dosáhl 6,1 měsíce (95% interval spolehlivosti (confidence interval – CI) 4,8–8,9) vs. 4,2 měsíce (3,3–5,3) v rameni FU/LV (poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,67; 95% CI 0,49–0,92; p = 0,012). Mediány celkového přežití v ramenech s monoterapií nal-IRI a s 5-FU/LV se významně nelišily (4,9 vs. 4,2 měsíce; HR 0,99; 95% CI 0,77–1,28; p = 0,94). Souhrn aktualizovaných výsledků studie NAPOLI-1 je uveden v tab. 2 [13]. Lepšího přežití dosahovali (nikoli překvapivě) pacienti s lepším výkonnostním stavem, mladšího věku, bez předchozí expozice irinotekánu, s nepřítomností jaterních metastáz, nižší vstupní hladinou CA19-9 a nižším poměrem neutrofilů a lymfocytů [14].

Tab. 2. Aktualizované výsledky studie NAPOLI-1. Uvedeny jsou jen výsledky pro experimentální rameno nal-IRI+FU/LV a kontrolní rameno 5-FU/LV.

Parametr	nal-IRI+5-FU/LV (n = 117)	5-FU/LV (n = 119)	Poměr rizik
OS, medián (95% CI), měsíce	6,2 (4,8–8,4)	4,2 (3,3–5,3)	0,75 p = 0,039
6měsíční OS (95% CI), %	53 (44–62)	38 (29–47)	–
PFS, medián (95% CI), měsíce	3,1 (2,7–4,2)	1,5 (1,4–1,8)	0,57 p = 0,0001
ORR, (95% CI), %	17 (10–24)	1 (0–2)	p < 0,0001
Kontrola onemocnění (CR + PR + SD) (95% CI), %	52 (43–61)	24 (17–33)	–
50% snížení CA19-9, n/N (%)	27/95 (28)	8/82 (10)	–

CI – interval spolehlivosti, CR – kompletní odpověď, 5-FU – 5-fluorouracil, LV – leucovorin, n – počet pacientů se snížením CA19-9 o min. 50%, N – celkový počet hodnocených pacientů, nal-IRI – lipozomální irinotekan, ORR – procento léčebných odpovědí, OS – celkové přežití, PFS – přežití bez progresu, PR – částečná odpověď, SD – stabilizace nemoci

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo 4 v rameni nal-IRI+5-FU/LV byla neutropenie (27 %), průjem (13 %), zvracení (11 %) a únava (14 %) [10].

Studie z reálné praxe

Byla publikována řada observačních studií z reálné praxe, kde nemocní s metastatickým karcinomem pankreatu a progresí po 1–2 liniích jiné terapie byli léčeni nal-IRI kombinací s 5-FU/LV [15–19]. Výsledky těchto studií podporují závěry studie NAPOLI-1. Celkové přežití ve většině z nich dosahovalo 4–6 měsíců, nejdelší bylo u pacientů v korejské studii – až 9,4 měsíce [17]. Důležitými poznatky z těchto studií je, že dávková redukce kvůli toxicitě se neprojevuje negativně na léčebných výsledcích a že předchozí léčba irinotekanem byla podobně jako v randomizované studii NAPOLI-1 i zde negativní prediktivním faktorem [15].

Doporučení pro praxi

Nal-IRI je součástí standardní chemoterapie 2. linie u pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu.

Doporučená dávka nal-IRI podávaná v kombinaci s 5-FU/LV je 80 mg/m² (což odpovídá 70 mg/m² klasického irino-

tekanu). Nal-IRI se podává intravenózně v min. 90minutové infuzi každé 2 týdny. Po podání nal-IRI následuje LV (400 mg/m²) intravenózně po dobu 30 minut a 5-FU (2 400 mg/m²) intravenózně na 46 hodin.

Premedikace by měla zahrnovat kortikosteroidy (např. dexametazon) a serotoninové antiemetikum 30 minut před infuzí nal-IRI. Lipozomální irinotekan není indikován jako monoterapie ani není zaměnitelný s konvenčním irinotekanem [9,10].

Závěr

U pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu je režim nal-IRI+5-FU/LV novým standardem léčby další linie po progresi na režimu s gemcitabinem. Uvedená kombinace prokazatelně prodlužuje OS a PFS a indukuje léčebné odpovědi u vyššího procenta nemocných než infuzní režim s 5-FU a má přijatelný bezpečnostní profil. V ČR je nal-IRI v této indikaci nově plně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>. 2005.
- Dušek L, Mužík J, Malusková D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.

- Mizrahi JD, Surana R, Valle JW et al. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395(10242): 2008–2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
- Novotný I. Prekancerózní stavy a rizikové faktory karcinomu pankreatu a žlučových cest. *Klin Onkol* 2013; 26 Suppl: S29–S33. doi: 10.14735/amko2013s29.
- Richter I. Karcinom pankreatu. In: Buchler T (ed.). *Speciální onkologie*. 2. vyd. Praha: Maxdorf 2000: 62–66.
- Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(4): 439–457. doi: 10.6004/jncn.2021.0017.
- De Dosso S, Siebenhüner AR, Winder T et al. Treatment landscape of metastatic pancreatic cancer. *Cancer Treat Rev* 2021; 96: 102180. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102180.
- Lamb YN, Scott LJ. Lipozomální irinotekan: a review in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Drugs* 2017; 77(7): 785–792. doi: 10.1007/s40265-017-0741-1.
- Frampton JE. Lipozomální irinotekan: a review in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Drugs* 2020; 80(10): 1007–1018. doi: 10.1007/s40265-020-01336-6.
- Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G et al. Nanolipozomální irinotekan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10018): 545–557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
- Chibaudel B, Maingault-Goebl F, Bachet J-B et al. PEPOL: a GERCOR randomized phase II study of nanolipozomální irinotekan PEP02 (MM-398) or irinotekan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Med* 2016; 5(4): 676–683. doi: 10.1002/cam4.635.
- <http://www.clinicaltrials.gov>.
- Wang-Gillam A, Hubner RA, Siveke JT et al. NAPOLI-1 phase 3 study of lipozomální irinotekan in metastatic pancreatic cancer: final overall survival analysis and characteristics of long-term survivors. *Eur J Cancer* 2019; 108: 78–87. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.007.
- Macarulla Mercadé T, Chen L-T, Li C-P et al. Lipozomální irinotekan + 5-FU/LV in metastatic pancreatic cancer: subgroup analyses of patient, tumor, and previous treatment characteristics in the pivotal NAPOLI-1 trial. *Pancreas* 2020; 49(1): 62–75. doi: 10.1097/MPA.0000000000001455.
- Barzi A, Miksad R, Surinac A et al. Real-world dosing patterns and outcomes of patients with metastatic pancreatic cancer treated with a lipozomální irinotekan regimen in the United States. *Pancreas* 2020; 49(2): 193–200. doi: 10.1097/MPA.0000000000001479.
- Glassman DC, Palmira RL, Covington CM et al. Nanolipozomální irinotekan with fluorouracil for the treatment of advanced pancreatic cancer, a single institution experience. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 693. doi: 10.1186/s12885-018-4605-1.
- Yoo C, Im H-S, Kim K-P et al. Real-world efficacy and safety of lipozomální irinotekan plus fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a study by the Korean Cancer Study Group. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919871126. doi: 10.1177/1758835919871126.
- Kieler M, Unseld M, Bianconi D et al. A real-world analysis of second-line treatment options in pancreatic cancer: lipozomální irinotekan plus 5-fluorouracil and folinic acid. *Ther Adv Med Oncol* 2019; 11: 1758835919853196. doi: 10.1177/1758835919853196.
- Su Y-Y, Chiang N-J, Tsai H-J et al. The impact of lipozomální irinotekan on the treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma: real-world experience in a Taiwanese cohort. *Sci Rep* 2020; 10(1): 7420. doi: 10.1038/s41598-020-64421-6.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

ONIVYDE JE IRINOTEKAN V PEGYLOVANÉ LIPOSOMÁLNÍ FORMĚ URČENÝ PRO ÚČINNOU LÉČBU TOHOTO AGRESIVNÍHO ONEMOCNĚNÍ²⁻⁵

VÝSLEDKY Z KLINICKÉ STUDIE FÁZE 3 NAPOLI-1 UKAZUJÍ NA VÝBORNOU KLINICKOU ÚČINNOST KOMBINACE PŘÍPRAVKU ONIVYDE S 5-FU/LV:

- Shodně napříč všemi cílovými ukazateli účinnosti: významné zlepšení přežití i významně vyšší četnost léčebných odpovědí⁶⁻⁸
- Zachování dobré kvality života^{6,9}
- Dobře popsany bezpečnostní profil^{1,6,7}

LÉČBA ONIVYDE + 5-FU/LV JE DOPORUČENA VŠEMI STŘEŽNÍMI GUIDELINES¹⁰⁻¹³

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylovaný liposomální SmPC, poslední datum revize textu 08/2020. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs*. 2017;77:785–792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271–3277. 4. Kala AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003–7013. 5. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453–464. 6. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545–557. 7. Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer*. 2019;108:78–87. 8. Chen LT et al. *Eur J Cancer*. 2018;105:71–78. 9. Hubner RA et al. *Eur J Cancer*. 2019;106:24–33. 10. Ducreux M et al. *Ann Oncol*. 2015;25(suppl 5):v56–v68. 11. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20, 2019. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Last accessed June 2020. 12. Okusaka T et al. *Pancreas*. 2020;49(3):326–335. 13. NCCN Guidelines Version 1.2020. Pancreatic Adenocarcinoma. Available at <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/pancreas/english/pancreatic.pdf>. Published November 26, 2019. Last accessed June 2020.



ONIVYDE pegylovaný liposomální je schválen pro léčbu metastazujícího adenokarcinomu pankreatu v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV) u dospělých pacientů, u kterých došlo k progresi po léčbě založené na gemcitabinu.¹

Zkrácená informace o přípravku Onivyde pegylovaný liposomální[®]:

SLOŽENÍ: ONIVYDE pegylovaný liposomální 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentráty obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum sucrofosfatum v pegylované liposomální formě). **INDIKACE:** Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a leukovorinem (LV), u dospělých pacientů, u nichž došlo k progresi po terapii založené na gemcitabinu. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ:** Přípravek Onivyde pegylovaný liposomální (irinotecan) smí pacientům předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracovníci se zkušenostmi s protinádorovými terapiemi. Přípravek Onivyde pegylovaný liposomální, leukovorin a 5-fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku Onivyde pegylovaný liposomální je 70 mg/m² intravenózně po dobu 90 minut, následně LV 400 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut a poté 5FU 2400 mg/m² intravenózně po dobu 46 hodin, s podáváním každé 2 týdny. Přípravek Onivyde pegylovaný liposomální se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávku přípravku Onivyde pegylovaný liposomální (irinotecanu) 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšení dávky přípravku Onivyde pegylovaný liposomální na 70 mg/m², pokud je tolerována. **PREMEDIKACE:** Doporučuje se standardními dávkami dexamethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku Onivyde pegylovaný liposomální. Úpravy dávek se doporučují u pacientů se zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální. **Porucha funkce jater:** Přípravek se nemá používat u pacientů s hodnotami bilirubinu > 2,0 mg/dl nebo AST a ALT > 2,5násobek horní meze normálu (ULN) nebo > 5násobek ULN, pokud jsou v játrech přítomny metastázy. **Porucha funkce ledvin:** U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Přípravek se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). **KONTRAINDIKACE:** Anamnéza závažné hypersenzitivity na irinotecan nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Kojení:** **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:** **Obecná:** Přípravek Onivyde pegylovaný liposomální není ekvivalentem jiných neliposomálních forem irinotecanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální po léčbě poruchou funkce ledvin je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek Onivyde pegylovaný liposomální podáván souběžně s ozařováním, je třeba postupovat s opatrností. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcinaci živými vakcínami. Mrtvé či

inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být snižena. U asijských pacientů byla pozorována vyšší incidence závažné febrilní neutropenie. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie při léčbě neliposomálním irinotecanem. **Interakce se silnými induktory CYP3A4:** Ize podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4, jako jsou antikonvulziva (fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a třezalka tečkovaná, pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituční terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální. **Interakce se silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:** Nesmí se podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Průjem:** U pacientů, u kterých dojde k častému nástupu průjmů, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávání atropinu, pokud není kontraindikováno. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo průjmů nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Jestliže průjem přetrvává, i když pacient užívá loperamid dle režimu, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky. Jestliže průjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě. Léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální je třeba odložit do doby, než průjem dosáhne < 1. stupně (0–2 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinergní reakce:** Průjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou rinorea, zvýšená salivace, zrudnutí, diaforéza, bradykardie, mioza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Je třeba sledovat známky infekce. **Černé onemocnění:** Onivyde pegylovaný liposomální je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní tromboza a arteriální tromboembolismus. Pro odhadení pacientů s vícečetnými rizikovými faktory kromě základního novotvaru má být odebrána důkladná anamnéza. Pacienti mají být informováni o známkách a symptomech tromboembolie a mají okamžitě kontaktovat lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u nich takové známky nebo symptomy objeví. **Plicní toxicita:** U pacientů léčených neliposomálním irinotecanem se vyskytl příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění (ILD). Měly rizikové faktory patří preexistující plicní onemocnění, podávání pneumotoxických léčivých přípravků, kolonie stimulujících faktorů nebo předchozí radiační terapie. U těchto pacientů je třeba pečlivě sledovat respirační příznaky před léčbou přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální a během ní. Objeví-li se nová nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem Onivyde pegylovaný liposomální okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit.

Porucha funkce jater: Pacienti s hyperbilirubinemií měli vyšší koncentrace celkového SN38, a proto je u nich zvýšené riziko neutropenie. U pacientů s celkovým bilirubinem 1,0–2,0 mg/dl je třeba pravidelně sledovat krevní obraz. U pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin > 2násobek horní hranice normálního rozmezí [upper limit of normal, ULN]; transaminázy > 5násobek ULN) je třeba postupovat opatrně. **Pacienti s podvážou:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** Jeden ml přípravku Onivyde pegylovaný liposomální obsahuje 0,144 mmol (3,31 mg) sodíku. **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozilem, indinavirem, regorafenilem) může zvýšit systémovou expozici přípravku Onivyde pegylovaný liposomální. **FERTILITA: TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **KOJENÍ:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 1 měsíc po ukončení léčby u žen a 4 měsíce u mužů. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Dbát zvýšené pozornosti. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** **Velmi časté:** neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, hypokalemie, hypomagnezémie, dehydratace, snížená chuť k jídlu, závrata, průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení hmotnosti. **Časté:** septický šok, sepsa, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykémie, hyponatremie, hypofosfátemie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgeuzie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní tromboza, dyspnoe, dysfonie, kolitida, hemoroidy, hypoalbuminemie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený INR. **Méně časté:** biliární sepsa, hypersenzitivita, tromboza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, makulo-papulózní vyrážka, diskolorace nehtů. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI:** Irinotecan (inhibitor topoizomerasy II) zapouzdřený v lipidové dvouvrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptotheciny působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoizomerasy I. Irinotecan a jeho aktivní metabolit SN-38 vytvářejí reverzibilní vazbu s komplexem topoizomerasy I-DNA a indukují jednofétezovou léze DNA, které blokují replikační vidlici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoizomerasy I purifikované z nádorových buněčných linií člověka a hladovíci přibližně 1000krát silnější než irinotecan. **POMŮCKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10ml koncentráty. **Datum poslední revize textu:** 08/2020. **Registrační číslo:** EU/1/16/130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Camot, 92284 Suresnes cedex France. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Přípravek je k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111. * pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku