

Souhra klinické onkologie, radiační onkologie a chirurgie v léčbě pacientů s nádory GIT

Panelová diskuze spojená s prezentací tří kazuistik pořádaná 13. října s podporou společnosti Servier ukázala, že i pacienti s agresivními nádory gastrointestinálního traktu, u kterých jsou rychle vyčerpány možnosti časných linií léčby, mají šanci profitovat z další terapie. Ta jim může někdy dokonce nabídnout více než všechny předchozí linie.

KAZUISTIKA 1

Trifluridin/tipiracil s konkomitantní radioterapií ve 3. linii léčby CRC

MUDr. Stanislav Batko z Onkologické kliniky 2. LF UK a FN Motol, Praha, prezentoval případ mladého muže ve věku 35 let, až dosud zdravého a bez významné rodinné anamnézy. V srpnu 2018 mu byl diagnostikován karcinom rekta – adenokarcinom grade 2, cT3N0M0 s postižením mezorektální fascie (negativní prognostický faktor), s mutací KRAS, mikrosatelitově stabilní. „*Nebyl tedy důvod předpokládat, že by právě tento případ neměl mít dobrý konec,*“ konstatoval MUDr. Batko.

Pacient absolvoval standardní neoadjuvantní chemoradioterapii následovanou v prosinci 2018 nízkou přední resekci rekta. „*Vyšlo najevo, že k výrazné regresi onemocnění nedošlo, ale 12 z 12 lymfatických uzlin bylo negativních, nebyl proto důvod ztrácet optimismus,*“ uvedl MUDr. Batko.

V lednu 2019 se v levé plicí objevilo 7mm solitární ložisko, pro které byla v únoru 2019 provedena klínovitá resekce dolního laloku levé plicé. Histologicky byla potvrzena metastáza CRC.

Od března do července 2019 pacient podstoupil 1. linii léčby režimem FOLFOX, která však nebyla dobře snášena a po 7 cyklech byla ukončena pro hematotoxicitu (a také proto, že pacient nechtěl dále pokračovat).

V únoru 2020, tedy půl roku po ukončení chemoterapie, se objevilo nové ložisko v nadledvině, po adrenalectomii v květnu 2020 byla histologicky potvrzena metastáza CRC. V červenci 2020 navíc přibyla dvě ložiska v levé plicí.

„*Protože šlo o oligometastatické onemocnění, snažili jsme se být co nejradikálnější,*“ poznamenal MUDr. Batko s tím, že v srpnu 2020 byla zahájena indukční

chemoterapie režimem FOLFIRI plus bevacizumabem. Léčba byla i tentokrát špatně snášena, byla komplikována průjmy s nutností redukce a vynechání bolusu. I tak pacient vydržel jen čtyři cykly. V říjnu 2020 byla provedena thorakotomie, perioperačně bez průkazu metastatického postižení.

V březnu 2021 byly hned na prvním pooperačním CT zachyceny změny se suspekci na metastázy, ale nebylo je možné dobře odlišit od pooperačních změn. V červenci 2021 následoval nález vícečetných ložisek v plicích a žebrech.

„*Takže to, co se zprvu jevílo jako příběh s předpokládaným šťastným koncem, se za pouhého 2,5 roku vyvinulo úplně jinak – provedli jsme za tu dobu čtyři chirurgické zákroky, vyčerpali jsme dvě linie systémové i cílené léčby, obě špatně tolerované, a dostali jsme se velmi rychle ke konci svých možností,*“ zrekapituloval MUDr. Batko.

Od srpna 2021 byl pacient nasazen na 3. linii léčby kombinací trifluridinu (antineoplastického analoga nukleosidů založeného na thymidinu) a tipiracilu (inhibitoru thymidin-fosforylázy), která byla zprvu opět komplikována hematotoxicitou, ale po podávání faktoru stimulačního kolonie granulocytů byl pacient schopen pokračovat již bez výraznějších hematologických problémů.

V lednu 2022 byla při restagingu konstatována stabilizace onemocnění, nicméně byl laboratorně potvrzen mírný vzestup onkomarkerů, pacient sám udával mírnou progresi bolesti a v hrudní stěně byly hmatné rezistence.

„*Tím jsme narazili na limity současných léčebných metod, rozhodli jsme proto pro ozáření všech ložisek v plicích a žebrech. S tím, že trifluridin/tipiracil nebudeme periprocedurálně vysazovat, protože už, upřímně řečeno, nebylo moc co ztratit,*“ vysvětlil MUDr. Batko. V únoru 2022 pa-

cient obdržel 15 frakcí po 3 Gy – příjemným překvapením byla dobrá tolerance léčby pouze s mírnou únavou a hematologicky jen s mírným poklesem trombocytů. Léčba trifluridinem/tipiracilem úspěšně pokračovala, onkomarkery klesaly a pacient i nadále léčbu toleroval, mohla mu být i vysazena analgetika. Na PET/CT v květnu 2022 (po 3 měsících od ozáření) byla výrazná parciální regrese ve všech ozářených ložiscích.

První příjemné překvapení za celou dobu dosavadní léčby bylo bohužel po týdnu pokazeno oligoprogrésí s kulovitým ložiskem v oblasti mozečku. „*Rozhodli jsme se být opět radikální, do týdne byla v pražské ÚVN provedena resekce a o měsíc později byla poresekcí dutina ozářena přístrojem CyberKnife. Kvůli nejistotě ohledně tolerance medikace jsme tentokrát po dobu radioterapie raději léčbu trifluridinem/tipiracilem vysadili,*“ uvedl MUDr. Batko.

Pacient se cítil natolik dobře, že se rozhodl opětovně užívání trifluridinu/tipiracilu odložit až po dovolení s rodinou. Komunikace s ním nebyla úplně jednoduchá, nastaly další odklady, v důsledku toho došlo znovu k vzestupu onkomarkerů a na PET/CT všechna ložiska v plicích, která byla ošetřena ozářením, opět zprogredovala. Rechallenge trifluridinem/tipiracilem (mohl být použit, protože k progresi nedošlo při léčbě) byl tedy zahájen až v září 2022 a nyní se čeká se na výsledek.

„*Pointa kazuistiky je v tom, že i u pacientů, u nichž bychom to nepředpokládali, se může objevit natolik agresivní onemocnění, že v krátké době dojde k vyčerpání standardních možností 1. a 2. linie léčby,*“ shrnul závěrem MUDr. Batko a pokračoval: „*Neznamená to ale, že jsme úplně bezmocní – i takový pacient, který navíc špatně toleroval předchozí léčbu,*

po 14 měsících od prvního podání trifluridinu/tipiracilu stále žije, navíc v dobrém stavu. Třetí linie léčby tomuto pacientovi přinesla vyšší efekt než vše, co mu bylo poskytnuto dříve – a zdá se, že význam kombinace trifluridinu/tipiracilu s radioterapií ve 3. linii může být větší, než se to jevílo v randomizovaných studiích.“

S tím v následující diskuzi souhlasil i MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., z Onkologické a radioterapeutické kliniky LF UK a FN Plzeň. Na prezentované kazuistice ocenil nejprve výsledky lokální léčby – té chirurgické (pacient neměl lokální progresi) i radiační. „Trifluridin/tipiracil je pro tohoto pacienta skutečným požehnáním – s nejděší léčebnou odpovědí, s využitím terapeutických prázdnin i s možností opětovného návratu k této nejlépe tolerované systémové léčbě ze všech, které kdy měl,“ uvedl MUDr. Svoboda s tím, že ještě nedávno bylo u pacientů s primárně velmi časným metastatickým onemocněním v randomizovaných studiích s cílenou léčbou přežití na úrovni 30–33 měsíců, zatímco prezentovaný pacient žije již bezmála 4 roky.

KAZUISTIKA 2

Trifluridin/tipiracil v léčbě metastatického CRC po imunoterapii

Jak v úvodu druhé prezentované kazuistiky připomněl MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., z Kliniky komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno, problematika použití trifluridinu/tipiracilu po předléčení pacienta inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi (check-point inhibitory) je prozatím pole poměrně neorané. Mj. dosud nebyly identifikovány prediktivní faktory pro účinnost léčby vyšších linií následujících po imunoterapii.

Zkušeností z praxe není zatím mnoho – jednu z nich nabídl právě prezentovaná kazuistika 48letého muže. Jeho rodinná i osobní anamnéza byly nevýznamné, s ničím se aktuálně neléčil. V březnu 2020 se dostavil do zdravotnického zařízení pro subileózní stav, udával půl roku trvající výskyt krve ve stolici a břišní diskomfort. Na CT břicha a pánve byl patrný tumor rektosigmoidea bez vzdálených metastáz. Kolonoskopicky byl potvrzen obturující tumor v oblasti středního až horního rekta, histologicky adenokarcinom grade 1, magnetickou

rezonancí hodnocen jako cT4aN0M0. Podle výsledků molekulárně genetického vyšetření byl RAS- i BRAF-negativní, dodatečně s potvrzeným defektem DNA-reparačního mechanismu (dMMR) a vysokou mírou mikrosatelitové nestability (MSI-high).

S ohledem na pokročilost nálezu byla v březnu 2020 provedena axiální derivativní sigmoideostomie.

„Pro další postup u podobných nálezu je třeba vzít v úvahu řadu faktorů – věk, komorbiditu, symptomy, výkonnostní stav, schopnost absolvovat chemoterapii i názor a preference samotného pacienta,“ připomněl MUDr. Tomášek s tím, že se nakonec rozhodli pro totální neoadjuvanci, podle platných doporučení zahajovanou systémovou chemoterapií (CAPOX, FOLFOX, případně mFOLFIRINOX) následovanou radioterapií a posléze chirurgickým výkonem.

Pacient proto absolvoval čtyři cykly režimu CAPOX – bylo jich plánováno více, ale pro trombocytopenii a neutropenii došlo ke zkrácení, aby mohl absolvovat i konkomitantní chemoradioterapii s kapecitabinem. V září 2020 byla provedena resekce rektosigmoidea dle Hartmanna, operátem byla hodnocena jako R2.

Již v listopadu 2020 nastal časný relaps – infiltrace colon descendens 10–15 cm od stomie. V lednu 2021 byla provedena paliativní levostranná hemikolektomie – transverzostomie. Histologicky byla recidiva tumoru hodnocena jako low-grade adenokarcinom pT3pN1b(2/10) M1 (pro diseminaci po peritoneu).

V březnu 2021 byl pacient v 1. linii léčby zařazen do studie (imunoterapie vs. standardní chemoterapie/cílená léčba) do kontrolního ramene (FOLFIRI + cetuximab), v květnu téhož roku při první kontrole zjištěna progresse (doba přežití bez progresse (PFS) pouhých 8 týdnů).

Ve 2. linii byl proto léčen imunoterapií (nivolumabem s ipilimumabem) od května 2021 do ledna 2022, kdy byla na centrálně hodnoceném CT zaznamenána progresse (PFS tentokrát 8 měsíců). V té době byl, stejně jako po celou dobu léčby, klinicky stabilní a v dobrém výkonnostním stavu, ze studie ale musel být podle protokolu vyřazen.

V lednu 2022 mu byl ve 3. linii nasazen trifluridin/tipiracil, na léčbě je klinicky stabilní až dosud (zatím poslední kontrola v září 2022, PFS 8 měsíců). Jediným limitujícím faktorem je hematotoxicita, která byla řešitelná redukcí dávky.

Závěrem tedy mohl MUDr. Tomášek shrnout, že kazuistika svědčí o velmi dobré účinnosti trifluridinu/tipiracilu u pacienta s mCRC MSI-high po předléčení chemoterapií a kombinovanou imunoterapií. Dosavadní doba PFS ve 3. linii odpovídá době dosažené dříve při podávání imunoterapie. Subjektivně vnímaná tolerance léčby je velmi dobrá a hematologická toxicita přiměřená.

KAZUISTIKA 3

Nal-irinotekan po gemcitabinu u karcinomu pankreatu

Z jiného konce gastrointestinálního traktu přinesla závěrečnou kazuistiku symposia doc. MUDr. Beatrice Mohelníková Duchoňová, Ph.D., z Onkologické kliniky LF UP a FN Olomouc.

„Karcinom pankreatu je problematické téma, protože nepatří k nádorům chemosenzitivním. Ve 2. linii systémové léčby se v klinických studiích bavíme o mediánu 3–4 měsíce do progresse, což u mnoha onkologů může vést k deziluzi až skepsi,“ uvedla doc. Mohelníková Duchoňová.

Vzápětí však slíbila, že prezentovaná kazuistika bude veskrze pozitivní – protože i boj s větrnými mlýny může mít někdy smysl.

U 59letého muže, dosud zdravého, bez onkologického onemocnění v rodinné anamnéze, kuřáka (od mládí cca 20 cigaret denně) byla při preventivní prohlídce u praktického lékaře zjištěna elevace jaterních testů. V září 2020 podstoupil v rámci došetření endoskopickou retrográdní cholangiopankreatikografii s nálezem stenózy distálního choledochu. Biopsticky nebyla prokázána malignita.

V říjnu 2020 absolvoval endoskopickou ultrasonografií s nálezem hypoechogenního ložiska v oblasti papily, histologicky byl určen ampulom s low-grade dysplazií, tedy prekanceróza. Péče o pacienta proto nebyla nijak akcelerována, i s ohledem na pandemickou situaci se dostal k operaci v březnu 2021. Operátem palpoval velmi tuhou hlavu slinivky

kolem mnoha uzlin. Provedl tru cut biopsii samořeznou jehlou. Perioperační patologie malignitu jednoznačně neprokázala, ale chirurg s ohledem na suspekci při makroskopickém nálezů raději rozhodl o radikálním resekcijním výkonu.

Po provedení pravostranné duodenopankreatektomie, cholecystektomie a lymfadenektomie prokázala histologie z resektátu invazivní adenokarcinom hlavy pankreatu grade 2, s perineurální invazí a lymfangioinvazí. Lymfatických uzlin v okolí resektátu bylo z osmi pět pozitivních, klasifikace pT3pN2.

V dubnu 2021 byla zahájena adjuvantní chemoterapie gemcitabinem v monoterapii s velmi špatnou tolerancí (febrilní stavy, otoky, hematologická toxicita). Vzhledem k progresi klinických obtíží a vzestupu sérových onkomarkerů a s ohledem na intoleranci gemcitabinu bylo před 2. cyklem provedeno přešet-

ření. Na PET/CT byly prokázány dvě pozitivní lymfatické uzliny v retroperitoneu.

Pacient byl indikován k 1. linii paliativní chemoterapie v režimu vyhrazeném nemocným s karcinomem pankreatu po selhání gemcitabinu, tedy ke kombinaci nanolipozomálního irinotekanu s 5-fluorouracilem a leukovorinem (nal-IRI+5FU/LV). Po šesti cyklech došlo ke klinickému zlepšení s normalizací hladiny onkomarkeru Ca19-9. I na PET/CT došlo k normalizaci nálezů bez průkazu patologické akumulace.

S ohledem na to byla terapie přerušena a vyměněna za prosté sledování (watch and wait). „Osobně tento přístup u pacientů s karcinomem pankreatu při dosažení kompletní radiologické remise volím vždy,“ uvedla Mohelníková Duchoňová. „Obvykle k elevaci nádorových markerů, kdy je třeba se k chemoterapii vrátit, dojde během 2–3 měsíců, což ve studiích

odpovídá PFS ve 2. linii léčby. Takové léčkové prázdniny u pacienta v dobrém stavu tedy jistě své opodstatnění mají.“

Překvapením prezentované kazuistiky (a důvodem k mírnému optimizmu) však je, že pacient je v režimu watch and wait od srpna 2021 v kompletní remisi, má stále negativní onkomarkery i kontrolní PET/CT.

Jak zaznělo v závěrečné diskuzi, po příchodu nal-irinotekanu do klinické praxe, díky němuž je možno léčbu zahajovat gemcitabinem, protože i po jeho selhání je pacientovi co nabídnout, se nemocní s karcinomem pankreatu v další léčbě dělí na dvě skupiny – jedna polovina bohužel rychle zprogreduje, zato ta druhá profituje v podobě donedávna nevidané doby přežití.

Ing. Kateřina Michnová,
šéfredaktorka Care Comm s. r. o.

ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL: HIT PANCREATIC CANCER HEAD ON

ONIVYDE pegylyated liposomal 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

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 STĚŽEJNÍMI GUIDELINES¹⁰⁻¹³

LITERATURA: 1. ONIVYDE pegylyated liposomal SmPC, poslední datum revize textu 08/2022. 2. Lamb YN, Scott LJ. *Drugs* 2017;77:785–792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271–3277. 4. Kalra 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. Hulbert 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, 2017. ESMO Guidelines Committee. Available at: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Last accessed March 2021. 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>. Last accessed March 2021.

SERVIER
moved by you

onivyde®
peglyated liposomal irinotecan

Zkrácená informace o přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal[®]:

SLOŽENÍ: ONIVYDE pegylyated liposomal 4,3 mg/ml koncentrát pro infuzní disperzi: Jedna 10ml injekční lahvička koncentrátu obsahuje irinotecanum 43 mg (jako irinotecanum sucrososulfatum v pegylované liposomální formě). **INDIKACE:** Léčba metastazujícího adenokarcinomu pankreatu, v kombinaci s 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 pegylyated liposomal smí pacienti předepisovat a podávat pouze lékaři a zdravotníci pracující se zkušeností s protinádorovými terapiemi. Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal není ekvivalentem neliposomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. Přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal, leukovorin a fluorouracil se mají podávat postupně. Doporučená dávka a režim přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal 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 pegylyated liposomal se nemá podávat jako monoterapie. Sníženou počáteční dávkou přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal 50 mg/m² je třeba zvážit u pacientů, o nichž je známo, že jsou homozygoty alely UGT1A1*28. V následných cyklech je třeba zvážit zvýšené dávky přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal na 70 mg/m², pokud je tolerována. **PREMEDIKACE:** Doporučuje se standardními dávkami dexmethasonu (nebo ekvivalentním kortikosteroidem) společně s antagonistou 5-HT3 (nebo jiným antiemetikem) alespoň 30 minut před infuzí přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. Úpravy dávek se doporučují ke zvládnutí toxicit 3. a 4. stupně souvisejících s přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. **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 dávk. 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 pegylyated liposomal není ekvivalentem jiných neliposomálních forem irinotekanu a nesmí být s nimi zaměňován. **Myelosuprese/neutropenie:** Doporučuje se sledovat kompletní krevní obraz. Febrilní neutropenie je třeba okamžitě léčit širokospektrými intravenózními antibiotiky v nemocnici. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal je třeba přerušit, pokud se vyskytne febrilní neutropenie nebo klesne absolutní počet neutrofilů pod 1500/mm³. Pacienti se závažným selháním kostní dřeně nemají být léčeni přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. Předchozí ozarování oblasti břišní v anamnéze zvyšuje riziko závažné neutropenie a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. U pacientů s ozarováním oblasti břišní v anamnéze se doporučuje pečlivě sledování krevního obrazu a je třeba zvážit použití myeloidních růstových faktorů. U pacientů, kterým je přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal podáván souběžně s ozarováním, je třeba postupovat s opatrností: U pacientů s nedostatečnou glukokortikoidní bilibrubinu může při léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal existovat zvýšené riziko myelosuprese. U asijských pacientů existuje zvýšené riziko závažné a febrilní neutropenie po léčbě přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. U osob, které jsou 7/7 homozygoty alely *28 genu UGT1A1*28, existuje zvýšené riziko neutropenie. **Imunosupresivní účinky a vakcíny:** Je nutné vyvarovat se vakcínami živými vakcínami. Mrtvé či inaktivované vakcíny se mohou podávat; odpověď na ně však může být

snížená. **Interakce se silnými induktory CYP3A4, silnými inhibitory CYP3A4 nebo silnými inhibitory UGT1A1:** lze podávat se silnými induktory enzymu CYP3A4 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. Je třeba zvážit substituci terapii neindukující enzymy, a to nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal, se nesmí podávat se silnými inhibitory enzymu CYP3A4. Podávání je třeba ukončit nejméně 1 týden před zahájením léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal. Lze podávat se silnými inhibitory UGT1A1 pouze pokud neexistují žádné terapeutické alternativy. **Prjem:** Prjem se může objevit časně (nástup během < 24 hodin po zahájení léčby přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal) nebo opožděně (> 24 hodin). U pacientů, u kterých dojde k časnému nástupu prjmu, je třeba zvážit terapeuticky a profylakticky podávaný atropin, pokud není kontraindikován. Podávání loperamidu je třeba zahájit při prvním výskytu řídké stolice nebo prjmu nebo ihned po nástupu častějšího vyprazdňování střev než obvykle. Loperamid je třeba podávat do doby, než bude pacient alespoň 12 hodin bez prjmu. Jestliže prjem přetrvává, i když pacient užobyl loperamid dle než 24 hodin, je třeba zvážit podpůrnou léčbu perorálními antibiotiky. Loperamid se nesmí podávat déle než 48 po sobě následujících hodin z důvodu rizika paralytického ileu. Jestliže prjem přetrvává déle než 48 hodin, ukončete podávání loperamidu, monitorujte a doplňte tekutiny s obsahem elektrolytů a pokračujte v antibiotické podpůrné léčbě. Léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal je třeba odložit do doby, než prjem dosáhne ≤ 1. stupně (o 2–3 stolice/den více než v době před léčbou). Nesmí se podávat pacientům se střevní obstrukcí a chronickým zánětlivým onemocněním střev, dokud neodezní. **Cholinergní reakce:** Prjem s časným nástupem mohou provázet cholinergní příznaky, jako jsou nítida, zvýšená salivace, zrudnutí, diaréza, bradykardie, mioza a hyperperistaltika. V případě cholinergních příznaků je třeba podat atropin. **Akutní reakce na infuzi a související reakce:** V případě závažných hypersenzitivních reakcí, včetně akutní reakce na infuzi, analyticky/analyticky reakce a angioedému**, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal ukončit. **Předchozí Whippleova operace:** Je třeba sledovat známky infekcí. **Cévní onemocnění:** ONIVYDE pegylyated liposomal je spojován s tromboembolickými příhodami, jako je plicní embolie, žilní tromboza a arteriální tromboembolismus. Pro odhalení 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). Mezi 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 pegylyated liposomal i během ní. Objeví-li se nova nebo progresivní dyspnoe, kašel a horečka, je třeba léčbu přípravkem ONIVYDE pegylyated liposomal okamžitě přerušit až do vyhodnocení diagnózy. U pacientů s potvrzenou diagnózou ILD je třeba léčbu přípravkem ukončit. **Porucha funkce jater:** Pacienti s hyperbilirubiniemi měli vyšší koncentrace celkové 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. Pokud se přípravek ONIVYDE pegylyated liposomal podává v kombinaci s jinými hepatotoxicými léčivými přípravky, je zapotřebí opatrnosti. **Porucha funkce ledvin:** Použití přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal u pacientů

s významnou poruchou funkce ledvin nebylo stanoveno. **Pacienti s podráhou:** u pacientů s body mass indexem < 18,5 kg/m² je třeba postupovat opatrně. **Pomocné látky:** obsahuje 33,1 mg sodíku v lahvičce, což odpovídá 1,65% doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravinou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. **INTERAKCE:** Souběžné podávání s induktory CYP3A4 (antikonzulzia fenyletin, fenobarbital nebo karbamazepin), rifampin, rifabutin a trezalka tečkovaná) může snížit a souběžné podávání s inhibitory CYP3A4 (např. grapefruitovou šťávou, klaritromycinem, indinavirem, regorafenem, itraconazolem, lopinavirem, nefazodonem, nelinavirem, ritonavirem, sachinavirem, telaprevirem, vorikonazolem) a inhibitory UGT1A1 (např. atazanavirem, gemfibrozil, indinavirem, regorafenem) může zvýšit systémovou expozici přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal. Souběžné podávání s cytostatickými látkami (včetně fluorouracilu) může zhoršit nežádoucí účinky přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal**. **FERTILITA:** Před zahájením podávání přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal zavazte možnost použít pacienty o zachování pohlavních buněk**. **TĚHOTENSTVÍ:** Nedoporučuje se. **Kojení:** kontraindikováno. **ANTIKONCEPCE:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 7 měsíců 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, prjem, zvracení, nauzea, bolest břicha, stomatitida, alopecie, pyrexie, periferní otok, zánět sliznice, únava, astenie, snížení smotnosti. Časté: septický šok, sepse, pneumonie, febrilní neutropenie, gastroenteritida, orální kandidóza, lymfopenie, hypoglykemie, hyponatremie, hypofosfatemie, insomnie, cholinergní syndrom, dysgeuzie, hypotenze plicní embolie, embolizace, hluboká žilní tromboza, dyspnoe, dystonie, kolitida, pruritus**, hemoroidy, hypoalbuminémie, akutní renální selhání, reakce spojená s infuzí, edém, zvýšený bilirubin, zvýšená ALT, zvýšená AST, zvýšený INR. Méně časté: bilární sepse, hypersenzitivita, tromboza, hypoxie, ezofagitida, proktitida, kopřivka**, vyrážka**, makulopapulózní vyrážka, diskolorace nehtů. **Není známo:**** analyticky/analyticky reakce, angioedém, zardéní. **PŘEDÁVKOVÁNÍ VLASTNOSTI:** Irinotecan (inhibitor topoisomerasy II) zapoždřený v lipidové dvovrstvě vezikule nebo lipozomu. Irinotecan je derivátem kamptothecinu. Kamptothecin působí jako specifické inhibitory enzymu DNA topoisomerasy I. Irinotecan je jako aktivní metabolit SN-38 vytváří reverzibilní vazbu s komplexem topoisomerasa I-DNA a indukují jednofétočtové léze DNA, které blokují replikační vidici DNA a odpovídají za cytotoxicitu. Irinotecan se metabolizuje prostřednictvím karyboxylesterázy na SN-38. SN-38 je z hlediska inhibice topoisomerasy I purifikované z náborových buněčných linií člověka a Holdavců přibližně 100krát silnější než irinotecan. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **BALENÍ:** 1 injekční lahvička obsahující 10 ml koncentrátu. **Datum poslední revize textu:** 08/2022. **Registrační číslo:** EU/1/16/1130/001. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot, 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 získat 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
** Všímejte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku ONIVYDE pegylyated liposomal