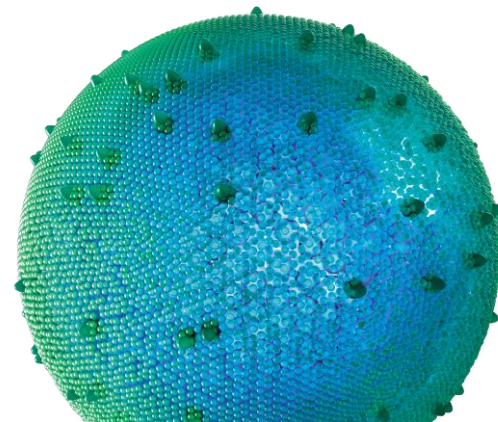


# nal-IRI - nanolipozomálny irinotekán

(pegylovaný lipozomálny irinotekán)  
mechanizmus účinku a mechanizmus depozície

29. Kongres nemocničného lekárstva, 21.10.2021, Bratislava

**doc. PharmDr. Juraj Sýkora, CSc.**  
**Nemocničná lekáreň, Národný onkologický**  
**ústav, Bratislava**  
**Ústav farmácie, Lekárska fakulta SZU, Bratislava**



# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov**

| Forma finančného prepojenia                         | Spoločnosť     |
|---|----------------|
| Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante |                |
| Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)                 |                |
| <b>Prednášajúci</b>                                 | <b>SERVIER</b> |
| Akcionár  |                |
| Konzultant/odborný poradca                          |                |
| Ostatné príjmy (špecifikovať)                       |                |

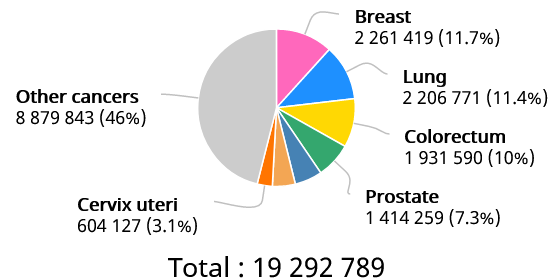
# Karcinóm pankresu

- patrí medzi najletálnejšie typy nádorov
- 5 rokov prežíva 20 % pacientov s kompletne resekovaným nádorom a adjuvantnou chemoterapiou (gemcitabín, 5 –FU)
- medián prežívania s neresekovateľným nádorom a režimom FOLFIRINOX ja 11 – 12 mesiacov
- neliečení pacienti zomierajú po 4 – 5 mesiacoch po stanovení diagnózy

Home / Explore / Pie chart

[GRAPHIC](#) [TABLE](#)

## Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages



Data source: GLOBOCAN 2020  
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
 © International Agency for Research on Cancer 2021

Global Cancer Observatory

Estimated number of deaths in 2020, worldwide, both sexes, all ages

Compare

 Populations  Cancer sites

Indicator

 Inc.  Mort.  Prev.

Sex

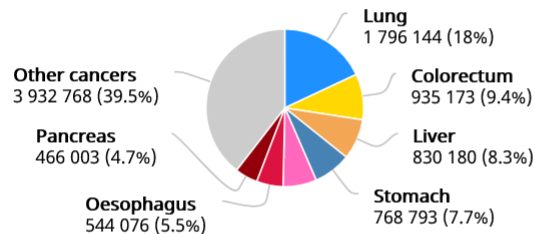
 Both  Males  Females

Age groups

  
 0 15 30 45 60 75 85+

Population

Choose a population: World



Total : 9 958 133

Data source:GLOBOCAN 2020

Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)

© International Agency for Research on Cancer 2021

SR v roku 2012 – incidencia 32 643 nových prípadov, nádory pankreasu 797 prípadov

SR v roku 2012 – mortalita 12 033 pacientov, na nádory pankreasu 731 prípadov

# PREČO JE NÁROČNÉ LIEČIŤ NÁDOR PANKREASU?

## Karcinóm pankreasu je ochorenie s

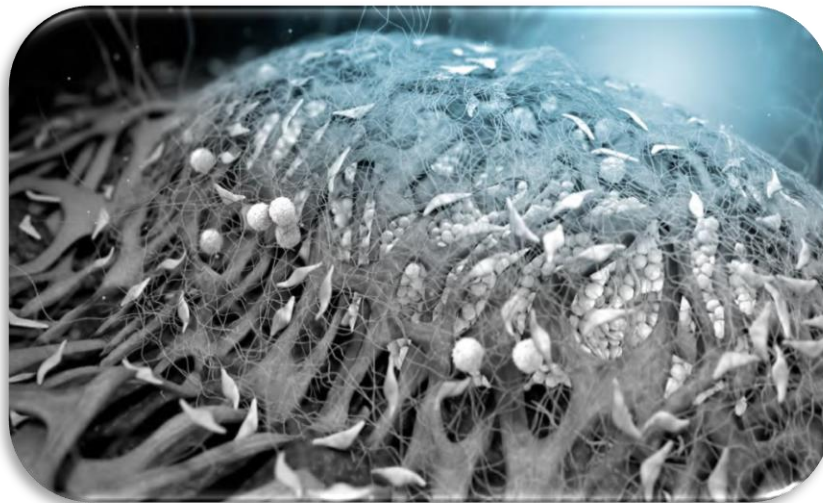
**komplikovanou biológiou nádoru, čo vedie k neefektívnemu prísunu lieku, nedostatočnej nádorovej expozícii a limitovanej účinnosti súčasnej liečby.**<sup>1-3</sup>

- Hustá stromálna vrstva, ktorá môže brániť prísunu niektorých terapeutík<sup>1</sup>

---
- Chronický zápal v okolí stromálnej vrstvy má za následok tvorbu imunosupresívnych nádorových makrofágov (TAM)<sup>2,3</sup>

---
- Nízka mikrovaskulárna hustota<sup>1,2</sup>

---
- Netesná vaskulatúra<sup>1</sup>



1. Sclafani F et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95:318–336.

2. Oberstein PE, Olive KP. *Ther Adv Gastroenterol*. 2013;6:321–337.

3. Oettle H. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:1039–1047.

# Najdôležitejšie lieky používané na liečbu nádorov pankreasu

- gemcitabín
- fluorouracil
- irinotekán/nanolipozomálny irinotekán (nal-IRI)
- paklitaxel a nab – paklitaxel
- oxaliplatina
- (olaparib p. o.)

# Irinotekán

- je derivátom alkaloidu **kamptotecínu** , ktorý sa zistil v strome **Camptotheca acuminata**, happy tree, (kamptotéka ostrolistá)
- **kamptotecín** bol objavený v roku 1966 M.E.Wallom a M.C.Wanim pri systematickom skríningu prírodných látok s protinádorovým účinkom
- strom rastúci v Tibete a južnej Číne, dorastá do výšky 20 m
- **kamptotecín** sa vyskytuje sa v kôre a kmeni



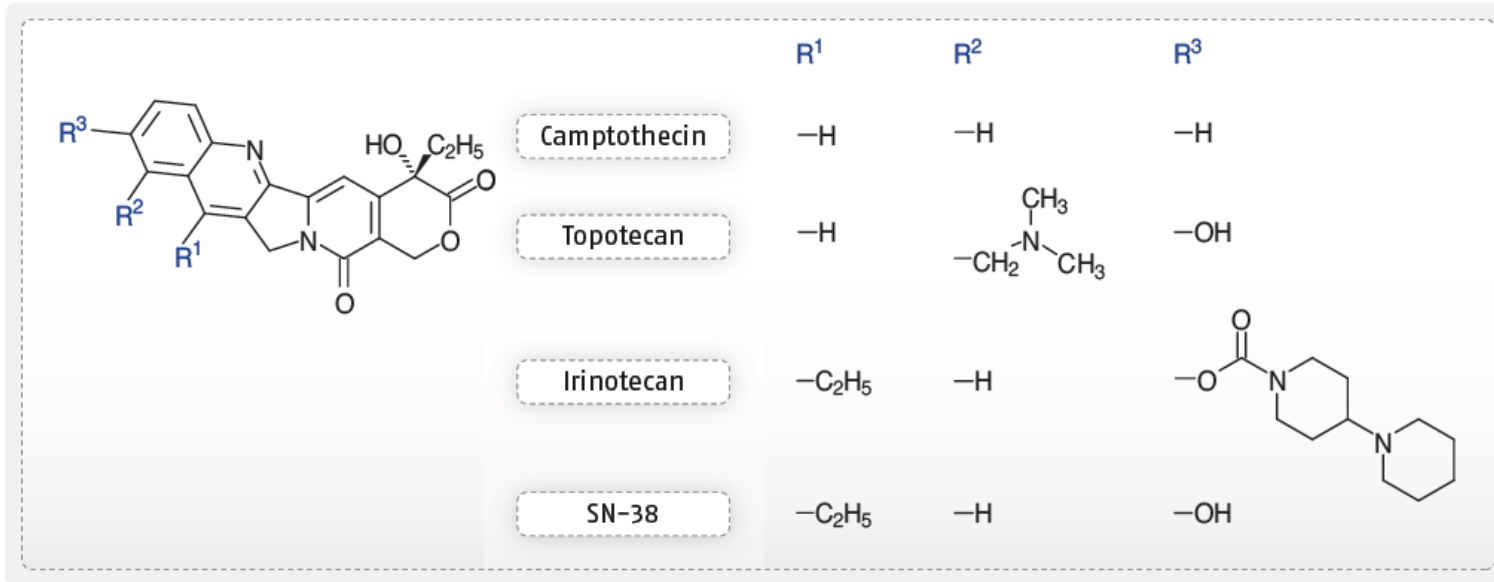


# Deriváty kamptotecínu v klinickej praxi

- topotekán
- irinotekán
- trastuzumab deruxtekán (Enhertu – prášok na infúzny koncentrát)

# Kto objavil irinotekán?

- irinotekán bol objavený a syntetizovaný firmou Yakult Honsha Co, Ltd. v roku 1983
- prvé klinické skúšky začali v Japonsku v roku 1986, v Európe v roku 1991 a v Spojených štátoch v roku 1991
- v EÚ bol registrovaný v roku 1995 a v Spojených štátoch v roku 1996
- nanolipozomálny irinotekán bol registrovaný
  - v Spojených štátoch roku 2015
  - v EÚ v roku 2016

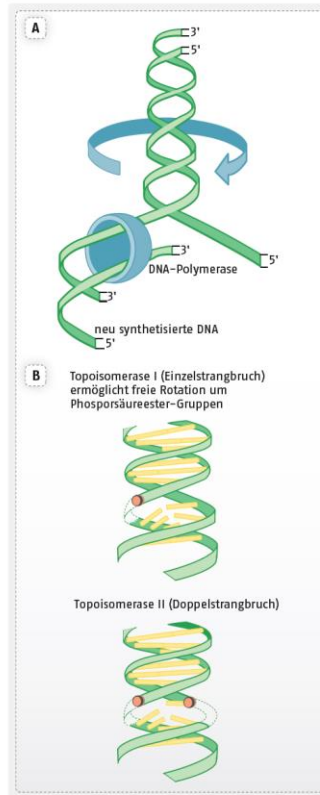


• Abb. 73.19 Strukturformeln: Camptothecin, Topotecan, Irinotecan und SN-38

**Irinotekán:** [(19S)-10,19-diethyl-19-hydroxy-14,18-dioxo-17-oxa-3,13-diazapentacyclo[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]henicosa-1(21),2,4(9),5,7,10,15(20)-heptaen-7-yl] 4-piperidin-1-ylpiperidine-1-carboxylate

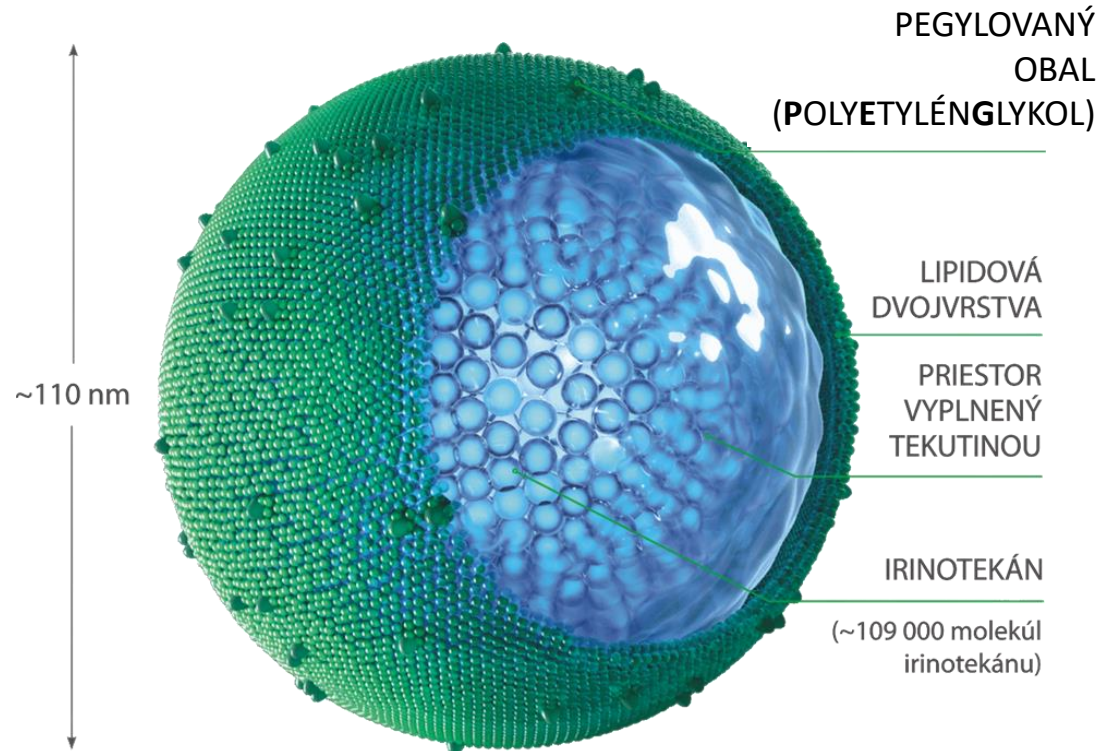
# Mechanizmus účinku irinotekánu

- inhibítor topoizomerázy I
- irinotekán a jeho aktívny metabolit SN-38 sa reverzibilne viažu na komplex topoizomerázy-1 a DNA
- a indikujú jednovláknové lézie DNA, ktoré blokujú replikačnú vidlicu DNA a sú zodpovedné za cytotoxicitu (zabraňujú opravám jednovláknových zlomov, ktoré vznikajú počas torzie DNA pri jej replikácii)
- irinotekán je metabolizovaný karboxymetylázou na SN 38. Aktívny metabolit SN 38 je približne 1000-násobne účinnejší ako irinotekán v inhibícii topoizomerázy-1



● **Abb. 73.18** Funktionsprinzip der Topoisomerasen. Bei der in Teil A dargestellten Replikation der DNA durch DNA-Polymerase wäre eine energieaufwendige Rotation der zu replizierenden DNA in Pfeilrichtung notwendig. Daher erfolgt eine Spaltung der DNA durch Topoisomerasen (B).

# PEGYLOVANÝ LIPOZOMÁLNY IRINOTEKÁN

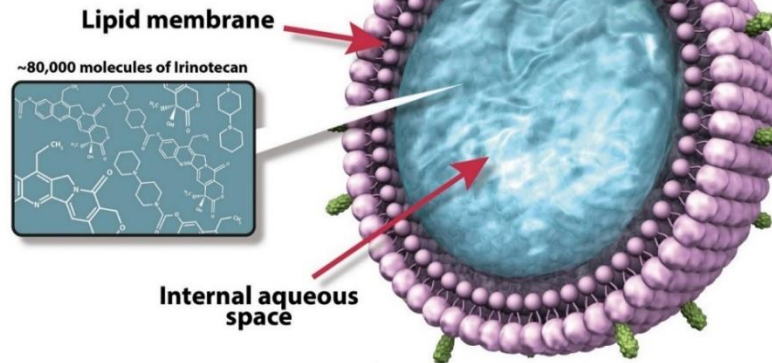


*Ilustračný obrázok*

*Lamb YN, Scott LJ. Drugs. 2017;77:785–792.*

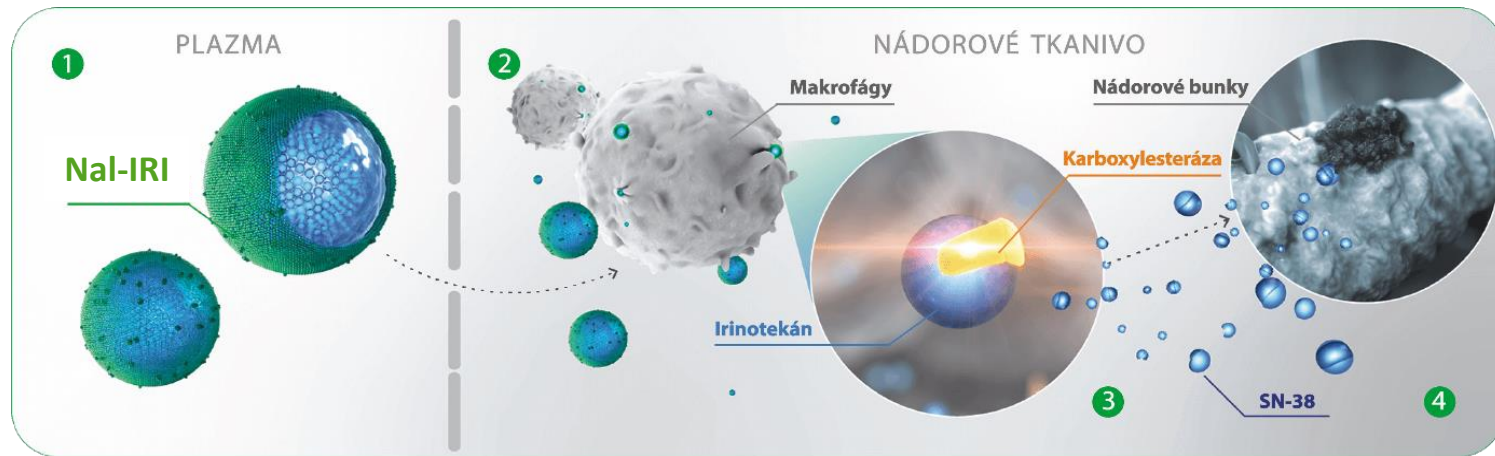
# Lipozomálny irinotekán (nal-IRI) – nová technológia výroby

- nal-IRI je irinotekán zapuzdrený v dvojvrstvovej lipidovej vezikule (lipozóme)
- **Lipozóm** je vyrobený tak, aby
  - **udržal liečivo v cirkulácii dlhšie** ako neopuzdrený irinotekán, vďaka tomu, že zabraňuje jeho predčasnému metabolizmu v pečeni\* na jeho aktívny metabolit (SN-38),
  - **aby preferenčne podporoval vychytávanie pomocou TAMs** (tumor-associated macrophages)
  - zabezpečil tak **nižšiu systémovú expozíciu lieku**, a **vyššiu koncentráciu v cieľovom tkanive**
  - a aby zabezpečil **vysokú *in vivo* stabilitu**
- **Pegylácia** lipozómu:
  - stabilizuje nal-IRI
  - predlžuje čas cirkulácie
  - minimalizuje agregáciu lipozómov



\* 95% irinotekánu ostáva počas cirkulácie zapuzdrených v lipozóme

# na-IRI: MECHANIZMUS DEPOZÍCIE DO NÁDORU<sup>1-5</sup>



1. Lipozóm cirkuluje dlhšie v krvnom obehu s obmedzenou distribúciou.

2. Lipozóm prednostne vstupuje do prostredia nádoru v dôsledku EPR\* efektu.

3. Po požití lipozómov nádorovými makrofágmi sa irinotekán pomocou karboxylesterázy mení na aktívny metabolit SN-38, ktorý má 1000-násobne vyššiu aktivitu oproti irinotekánu.

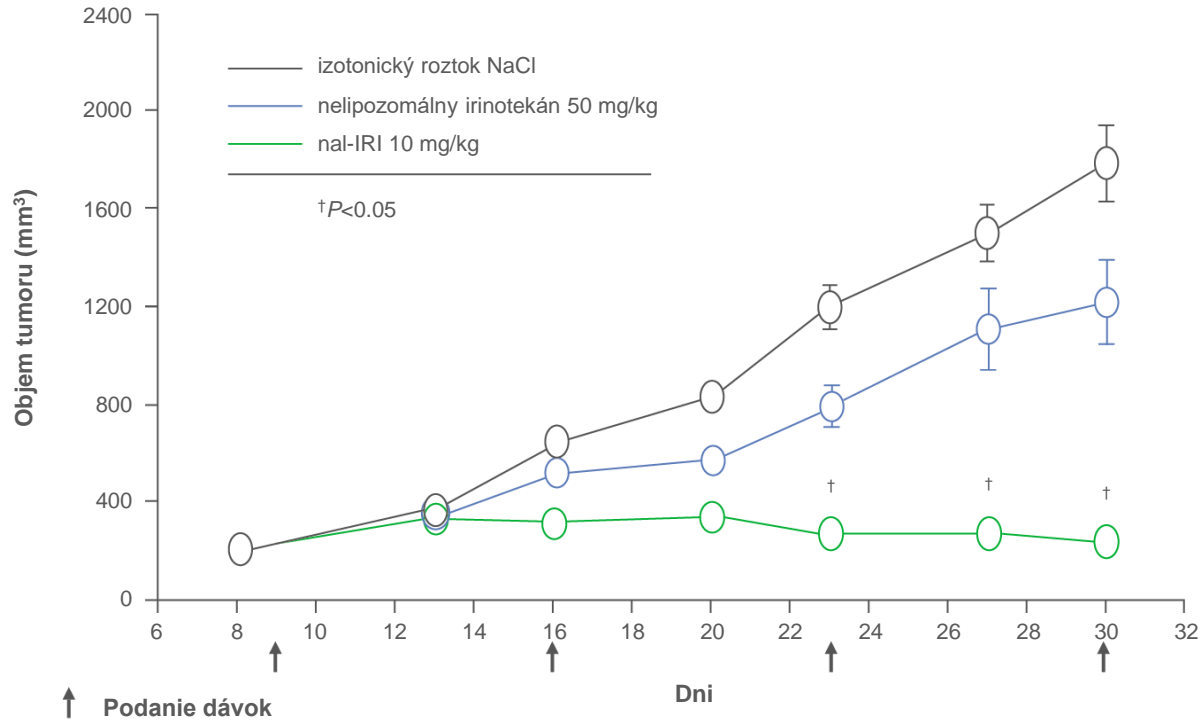
4. Predĺžená expozícia SN-38 v nádore vedie k ~ 3-násobne intenzívnejšej inhibícii nádorového rastu vs. nelipozomálny (konvenčný) irinotekán.

\*EPR – efekt zvýšenej permeability a retencie v nádore

1. Kalra AV et al. Cancer Res. 2014;74:7003-7013. 2. Carnevale J, Ko Ah. Future Oncol. 2016;12:453-464. 3. Drummond DC et al. Cancer Res. 2006;66:3271-3277. 4. SPC Onivyde 8/2020. 5. Yang W et al. Biomater Sci. 2019;7:419-428.



# Stabilná a ~3 –krát silnejšia inhibícia rastu tumoru vďaka nal-IRI (~110%) v porovnaní s konvenčným irinotekánom (~40%)\*



Odpoveď tumoru pozorovaná v HT-29 xenografe

ANOVA, analýza rozptylu

\*odpoveď tumoru pozorovaná v HT-29 xenografe

1. Kalra AV et al. *Cancer Res.* 2014;74:7003–7013.



Pozrite si VIDEO o mechanizme účinku nal-IRI



# VÝHODY PEGYLOVANEJ LIPOZOMÁLNEJ LIEKOVEJ FORMY IRINOTEKÁNU



PREDĹŽENÝ  
ČAS  
CIRKULÁCIE



AKUMULÁCIA  
PREFERENČNE V  
NÁDOROVOM  
TKANIVE

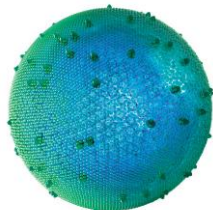


VYŠŠIA  
EXPOZÍCIA SN-38  
V NÁDORE



SIGNIFIKANTNÁ  
INHIBÍCIA RASTU  
TUMORU

nal-IRI



nal-IRI sa udržiava  
**3-krát dlhšie**  
v krvnom obehu  
než konvenčný irinotekán<sup>\*1,2</sup>  
 **$t_{1/2}$  efektívny polčas = 20,8  
hod<sup>1,2</sup>**

Podporené efektom  
zvýšenej permeability a  
efektom retencie  
(EPR efekt)<sup>\*\*3-5</sup>

**5-krát nižšia dávka**

potrebná na dosiahnutie  
podobnej intratumorálnej  
expozície SN-38.  
Nádorová expozícia je predĺžená  
**až do 168 hod<sup>\*\*\*4</sup>**

**3-násobne**  
intenzívnejšia a trvalá  
inhibícia nádorového rastu  
**(~ 110)%<sup>\*\*\*4</sup>**

konvenčný  
irinotekán

$t_{1/2}$  efektívny polčas = 6,07 hod<sup>1,2</sup>

Transportované do a von z  
tkaniva s krátkym  
plazmatickým polčasom<sup>4</sup>

SN-38 expozícia <48 h<sup>4</sup>

Inhibícia rastu tumoru  
~40%<sup>4</sup>

\* Meranie odráža plazmatický polčas celkového irinotekánu (2)

\*\* Tam, kde netesná vaskulatúra v nádore uľahčuje extravazáciu lipozomálnych nanočastíc a chybná lymfodrenáž pomáha zvyšovať retenciu v nádore.

\*\*\* Na základe predklinických štúdií.


1. Súhrn charakteristických vlastností lieku ONIVYDE, 8/2020. 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.

# Porovnanie farmakokinetiky nal-IRI a konvenčného irinotekánu

- **nal-IRI** je lipozomálna formulácia irinotekánu s inými farmakokinetickými vlastnosťami ako nelipozomálny irinotekán:
  - lipozomálne púzdro irinotekánu predlžuje čas cirkulácie a obmedzuje distribúciu v porovnaní s nelipozomálnym irinotekánom,
  - priame meranie množstva lipozomálneho irinotekánu ukazuje, že 95 % irinotekánu ostáva počas cirkulácie zapuzdrených v lipozóme,
  - nelipozomálny irinotekán má veľký distribučný objem ( $138 \text{ l/m}^2$ ), distribučný objem nal-IRI bol pri dávke  $70 \text{ mg/m}^2$  len  $2,6 \text{ l/m}^2$ , čo naznačuje nal-IRI sa prevažne zdržuje v priestore vaskulárnej tekutiny,
  - viazanie nal-IRI na plazmatické proteíny je zanedbateľné (menej ako 0,44 % celkového irinotekánu v nal-IRI), väzba nelipozomálneho irinotekánu na plazmatické proteíny je stredná (30 – 68 %) a SN 38 sa na plazmatické bielkoviny viaže veľmi pevne (približne na 95 %).


# Porovnanie farmakinetiky nal-IRI a konvenčného irinotekánu

- koncentrácia a veľkosť dávky nal-IRI **sú iné** ako u nelipozomálnych irinotekánov
- **nal-IRI nie je ekvivalentný** s inými nelipozomálnymi formuláciami a nemá sa s nim zamieňať
- **nanolipozomálny pegylovaný irinotekán** je indikovaný na liečbu metastatického adenokarcinómu pankreasu v kombinácii s 5-fluóruracilom (5-FU) a leukovorínom (LV) u dospelých pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia po liečbe gemcitabínom.

|  |   |
|--|---|
|  NÁRODNÝ<br>ONKOLOGICKÝ ÚSTAV<br><i>ONKOLOGICKÝ ÚSTAV</i><br>Klinická 1<br>833 10 Bratislava<br>Slovenská republika | <b>Skrátený štandardný pracovný postup</b><br>Oddelenie prípravy cytostatík, nemocničná lekáreň,<br>Národný onkologický ústav, Bratislava |
|  | <b>10/2021</b>  |

| LIEK V PŮVODNOM OBALĚ               |  |
|-------------------------------------|--|
| Názov lieku                         | <b>Onivyde 4,3 mg/ml</b>   |
| Liečivo                             | pegylovaný lipozomálny irinotekán  |
| Liečková forma                      | <b>koncentrát na infúziu disperzia</b>   |
| Balenie                             | 1 x 10 ml (43 mg)  |
| Indikácia                           | metastatický adenokarcinóm pankreasu   |
| Obvyklá dávka                       | <b>70 mg/m<sup>2</sup> spolu s levukovorinom a 5-FU</b>  |
| Teplota uchovávaní                  | 2 – 8 °C   |
| Ochrana liekovky pred svetlom       | v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom   |
| Stabilita po prvom otvorení         | len na jednorazové použitie; bez konzervačných látok   |
| REKONSTITÚCIA                       |  |
| Roztok na rekonštitúciu             |  |
| Výsledná koncentrácia roztoku       |  |
| Postup                              |  |
| Stabilita rekonštitúovaného roztoku |  |
| Ochrana pred svetlom                |  |
| INFÚZNY ROZTOK                      |  |
| Nosný roztok                        | <b>0,9 % roztok chloridu sodného (F 1/1) 5 % glukóza 500 ml (končný objem)</b>   |
| Požadovaná koncentrácia             |  |
| Postup prípravy                     | ONIVYDE pegylovaný liposomal sa dodáva ako sterilná lipozomálna disperzia v koncentrácii <b>4,3 mg/ml</b> a pred podaním sa musí zriediť. Na prípravu disperzie s príslušnou dávkou zriedte ONIVYDE pegylovaný liposomal s 5 % injekčným roztokom glukózy alebo injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) <b>na končný objem 500 ml. Zmiešajte zriedení disperziu jemným otáčaním.</b> |
| Stabilita                           | Chemická a fyzikálna<br><b>6 hodín pri teplote 15 – 25 °C</b><br><b>24 hodín pri teplote 2 – 8 °C</b>  |
| Ochrana pred svetlom                | Mikrobiologická<br>Použiť ihneď, inak za podmienky uchovávaní zodpovedá používateľ   |
| SPC                                 | <b>neuvádza</b>  |
| FARMACETICKÉ INFORMÁCIE             |  |
| Inkompatibilita                     | Liek nesmie miešať s inými liekmi.   |
| Kompatibilita                       | -  |
| APLIKÁCIA LIEKU A INÉ INFORMÁCIE    |  |
| Cesta a rýchlosť podania            | <b>i.v. infúzia s dĺžkou podávania 90 minút</b>  |
| Infúzna súprava                     | SPC neuvádza špeciálnu infúziu súpravu.  |
| Preplach                            | SPC neuvádza<br>V klinických skúsenostiach sa ONIVYDE pegylovaný liposomal podával v dávkach až 210 mg/m <sup>2</sup> pacientom s rôznymi druhmi rakoviny. Nežiaduce reakcie u týchto pacientov boli podobné tým, ktoré boli hlásené pri odporúčanom režime dávok.   |
| Predávkovanie/antídótm              | Boli zaznamenané prípady predávkovania nelipozomálnym irinotekánom v dávkach približne dvojnásobne vyšších než je odporúčaná liečebná dávka irinotekánu, čo môže mať fatálne následky. Najvýznamnejšími hlásenými  |

Literatúra: SPC Onivyde dostupná na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
 Podoblasti revízie: 14.10.2020  
 Spracoval: PharaDe, Andrej Džingov, farmaceut OPC-NE, NOÚ, dátum: 15.4.2021  
 Otvorené do: ChamaDe, Jany Štykara, CSc., farmaceut OPC-NE, NOÚ, dátum: 16.4.2021

|  |   |
|--|---|
|  NÁRODNÝ<br>ONKOLOGICKÝ ÚSTAV<br><i>ONKOLOGICKÝ ÚSTAV</i><br>Klinická 1<br>833 10 Bratislava<br>Slovenská republika | <b>Skrátený štandardný pracovný postup</b><br>Oddelenie prípravy cytostatík, nemocničná lekáreň,<br>Národný onkologický ústav, Bratislava |
|  | <b>10/2021</b>  |

|                        |  |
|------------------------|--|
|                        | nežiaducimi reakciami boli závažná neutropénia a závažná lymfocytopenia. Na predávkovanie ONIVYDE pegylovaný liposomal nie je žiadna známa protilátka. Na prevenciu dehydratácie v dôsledku lymfocytopenie sa má vykonať profylaktická rehydratácia. Na prevenciu dehydratácie v dôsledku lymfocytopenie sa má vykonať profylaktická rehydratácia. |
| Manažment extravazácie | Je potrebné postupovať opatrne, aby sa zabránilo extravazácii a miesto infúzie treba sledovať pre prípad prejavov zápalu. <b>Ak dôjde k extravazácii, odporúča sa vypláchnuť miesto injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) a/alebo sterilizovanou vodou a aplikovať ľad.</b>  |
| Iné                    |  |

Literatúra: SPC Onivyde dostupná na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
 Podoblasti revízie: 14.10.2020  
 Spracoval: PharaDe, Andrej Džingov, farmaceut OPC-NE, NOÚ, dátum: 15.4.2021  
 Otvorené do: ChamaDe, Jany Štykara, CSc., farmaceut OPC-NE, NOÚ, dátum: 16.4.2021

Ďakujem za pozornosť