

# Nové liečivá v EÚ registrované v roku 2014 (IV.)

Mgr. Zuzana Černáková<sup>1</sup>, PharmDr. Peter Stanko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lekáreň Zelená Farmácia, Bratislava

<sup>2</sup>Univerzitná lekáreň FaF UK, Bratislava

Prakt. lekár., 2015; 5(3-4): 130–133

## Peginterferón beta-1a

### Všeobecné fakty o liečive:

**INN:** peginterferón beta-1a

**Držiteľ registrácie:** BIOGEN IDEC LIMITED, Veľká Británia

**ATC zatriedenie:** L03AB13 – antineoplastické a imunomodulačné látky; imunostimulanciá; interferóny  
Proteínová štruktúra

### Indikácie

Peginterferón beta-1a je indikovaný na liečbu sclerosis multiplex (SM), ochorenia, pri ktorom zápal ničí ochranný obal okolo nervov. Liek sa používa konkrétne u dospelých s typom SM známej ako relaps remitujúca SM, keď má pacient ataky ochorenia s príznakmi (relapsy), po ktorých nasledujú obdobia bez príznakov (remisie).

### Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku fungovania peginterferónu beta-1a pri sclerosis multiplex nie je kompletné známy. Liečivo sa viaže na interferónový receptor typu I na povrchu buniek a vyvoláva kaskádu vnútrobunkových dejov, vedúcu k regulácii exprimácie interferónom indukovaných génov. Biologické účinky, ktoré môžu byť sprostredkované peginterferónom beta-1a, zahŕňajú zvýšenú expresiu protizápalových cytokínov (napríklad IL-4, IL-10, IL-27), zníženú expresiu prozápalových cytokínov (napríklad IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) a inhibíciu migrácie aktivovaných T-buniek cez hematoencefalickú bariéru; aktívne však môžu byť aj ďalšie mechanizmy. Nie je známe, či mechanizmus účinku peginterferónu beta-1a pri sclerosis multiplex je sprostredkovaný rovnakou cestou ako biologické účinky popísané vyššie, keďže patofyziológia sclerosis multiplex nie je dostatočne objasnená.

### Farmakokinetické parametre

Liečivo je k dispozícii vo forme injekčného roztoku v naplnených perách alebo naplnených injekčných striekačkách, podáva sa pod kožu na brucho, rameno alebo stehno. Po podaní peginterferónu beta-1a pacientom so sclerosis

multiplex bola maximálna koncentrácia dosiahnutá po 1 až 1,5 dňoch po podaní. Sérová koncentrácia peginterferónu beta-1a bola závislá od dávky. Peginterferón beta-1a je naviazaný na polyetylén glykol (pegylovaný), ktorý znižuje rýchlosť vylučovania liečiva z tela a umožňuje to podávať liek menej často. Subkutánna aplikácia peginterferónu beta-1a spôsobila niekoľkonásobne vyššie hodnoty expozície (AUC) a aj vyššiu  $C_{max}$  v porovnaní s intramuskulárnou aplikáciou nepegylovaného beta-1a. U pacientov so sclerosis multiplex v stabilizovanom stave bol zistený polčas eliminácie peginterferónu beta-1a 78  $\pm$  15 hodín ( $T_{1/2}$ ).

### Liekové riziko

Kontraindikáciou na použitie peginterferónu beta-1a je precitlivenosť na liečivo. Liečba sa nesmie začať počas tehotenstva. Liečivo sa používa u pacientov, ktorí práve trpia závažnou depresiou alebo majú samovražedné myšlienky. Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky boli reakcie v mieste vpichu (erytém, bolesť, opuch v mieste vpichu, asténia, svrbenie v mieste vpichu), príznaky podobné chrípke ako zvýšená telesná teplota, bolesť hlavy, myalgia (bolesť svalov), triaška, artralgia (bolesť svalov). Medzi časté nežiaduce účinky patrí depresia.

### Uvedenie na trh

Peginterferón beta-1a uviedla na európsky trh farmaceutická spoločnosť BIOGEN IDEC LIMITED (Veľká Británia) pod komerčným názvom Plegridy.

## Obinutuzumab

### Všeobecné fakty o liečive:

**INN:** Obinutuzumab

**Držiteľ registrácie:** Roche Registration Limited, Veľká Británia

**ATC zatriedenie:** L01XC15 – Antineoplastiká, monoklonálne protilátky

**Chemický názov:** Rekombinantná monoklonálna humanizovaná protilátka izotypu IgG1 II. typu

**CAS:** 949142-50-1

**Sumárny vzorec:** neudáva sa

### Indikácie

Obinutuzumab je v kombinácii s chlorambucilom indikovaný na liečbu pacientov s doteraz neliečenou chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).

### Mechanizmus účinku

Obinutuzumab je monoklonálna protilátka rozoznávajúca a schopná viazať sa na proteín CD20 lokalizovaný na povrchu všetkých B lymfocytov. V prípade CLL sa rakovinové B lymfocyty množia príliš rýchlo a nahrádzajú normálne bunky v kostnej dreni, pričom nie sú schopné náležite fungovať. Naviazaním na proteín CD20 na B lymfocytoch pacientov s chorobou CLL obinutuzumab zapríčiní usmrtenie týchto abnormálnych lymfocytov. Obinutuzumab je rekombinantná humanizovaná anti-CD20 monoklonová protilátka izotypu IgG1 II. typu, ktorá sa špecificky zameriava na extracelulárnu slučku transmembránového antigénu CD20 na povrchu nemalígnych a malígnych pre-B a zreých B-lymfocytov (ale nie na hematopoetických kmeňových bunkách, pro-B bunkách, normálnych plazmatických bunkách alebo na bunkách iných normálnych tkanív). Upravenie Fc fragmentu obinutuzumabu technikou génového inžinierstva vedie k vyššej afinity k receptoru Fc $\gamma$ RIII na efektorových bunkách imunitného systému, akými sú NK bunky, magrofágy a monocyty v porovnaní s neupravenými protilátkami. Zároveň sa vyznačuje zvýšenou indukciou priamej smrti buniek so súbežným znížením CDC. V predklinických štúdiách liečivo indukovalo priamu smrť buniek a sprostredkovalo od protilátok závislú cytotoxicitu (ADCC) a od protilátok závislú fagocytózu (ADCP) prostredníctvom zapojenia Fc $\gamma$ RIII pozitívnych efektorových buniek imunitného systému.

### Farmakokinetické parametre

Po intravenóznom podaní sa hodnota distribučného objemu centrálného kompartmentu (2,76 l) približuje hodnote objemu séra, čo naznačuje, že distribúcia sa z veľkej miery obmedzuje na plazmu a intersticiálnu tekutinu. Metabolizmus obinutuzumabu sa priamo neskúmal. Protilátky podliehajú výlučne katabolizmu.

U pacientov s CLL je priemerný čas eliminácie  $T_{1/2}$  30,3 dňa.

### Liekové riziko

Obinutuzumab je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivo. Nemá sa podávať gravidným ženám, ak možný prínos neprevažuje možné riziko. Dojčiace ženy majú ukončiť dojčenie počas liečby a počas 18 mesiacov po poslednej dávke liečiva. Ženy vo fertilnom veku musia užívať účinnú antikoncepciu počas liečby obinutuzumabom a aj počas 18 mesiacov po liečbe.

Najčastejšie vedľajšie účinky obinutuzumabu sú reakcie súvisiace s infúziou (napríklad horúčka, bolesť, zimnica a nízky krvný tlak), neutropénia (nízky počet bielych krviniek), trombocytopenia (nízky počet krvných doštičiek), anémia (nízky počet červených krviniek), hnačka a pyrexia (horúčka). K závažným vedľajším účinkom patrili syndróm nádorovej lýzy (komplikácia zapríčinená rozpadom rakovinových buniek), problémy so srdcom a vo veľmi zriedkavých prípadoch progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML, zriedkavá infekcia mozgu, ktorá zvyčajne vedie k závažnému postihnutiu alebo smrti).

### Uvedenie na trh

Obinutuzumab uviedla v roku 2014 na európsky trh farmaceutická spoločnosť Roche Registration Limited (Veľká Británia) pod komerčným názvom Gazyvaro.

### Ibrutinib

#### Všeobecné fakty o liečive:

**INN:** Ibrutinib

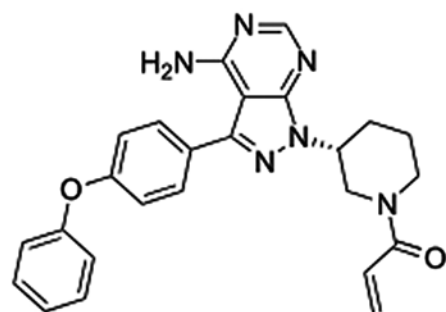
**Držiteľ registrácie:** Janssen-Cilag International NV, Belgicko

**ATC zatriedenie:** L01XE27 - Antineoplastiká, inhibitory proteínkinázy

**Chemický názov:** 1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxyfenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]piperidin-1-yl]prop-2-én-1-ón

**CAS:** 936563-96-1

**Sumárny vzorec:**  $C_{25}H_{24}N_6O_2$



### Indikácie

Ibrutinib je indikovaný na liečbu chronickej lymfocytovej leukémie, lymfómu z plášťových buniek a Waldenströmovej makroglobulinémie (tzv. lymfoplazmocytový lymfóm).

### Mechanizmus účinku

Ibrutinib je silný malomolekulárny inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Enzým BTK podporuje prežitie B-lymfocytov a ich migráciu k orgánom, kde sa tieto bunky zvyčajne delia. Blokováním enzýmu BTK ibrutinib znižuje prežitie a migráciu B-lymfocytov, čím oddaluje progresiu rakoviny. Presný mechanizmus inhibície spočíva v tom, že ibrutinib tvorí kovalentnú väzbu s cysteinovým zvyškom (Cys-481) v aktívnom mieste BTK, ktorá vedie k trvalej inhibícii enzymatickej aktivity. BTK je dôležitou signálnou molekulou dráh B-bunkového antigénového receptora (BCR) a cytokínového receptora. Dráha BCR sa podieľa na patogenéze niektorých B-bunkových malignít vrátane MCL, difúzneho veľkobunkového lymfómu B-pôvodu (DLBCL), folikulárneho lymfómu a CLL. Ústredná úloha Btk v signalizácii cez povrchové receptory B-buniek vedie k aktivácii dráh potrebných na pohyb (trafficking) B-buniek, chemotaxiu a adhéziu.

### Farmakokinetické parametre

Ibrutinib sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje za 1 až 2 hodiny ( $T_{max}$ ). Absolútna biodostupnosť je dvojnásobná, keď sa liek skombinoval s jedlom. Podanie ibrutinibu nalačno viedlo približne k 60 % expozícii (AUC posledný) v porovnaní so stavom 30 minút pred, 30 minút po (v sýtom stave) alebo 2 hodiny po raňajkách s vysokým obsahom tukov. Expozícia ibrutinibu sa zvyšuje s dávkami až do výšky 840 mg. Ibrutinib sa reverzibilne viaže na ľudské plazmatické proteíny (97,3 %). Ibrutinib je metabolizovaný v pečeni primárne prostredníctvom CYP3A4 za vzniku dihydrodiolového metabolitu s inhibičnou aktivitou voči BTK približne 15-krát nižšou, ako je aktivita ibrutinibu. Ibrutinib a dihydrodiolový metabolit sú slabými inhibítormi aj induktormi izoenzýmov CYP450. Z toho dôvodu nie je pravdepodobné, že má liek nejaké klinicky relevantné liekové interakcie s liekmi, ktoré môžu byť metabolizované enzýmami CYP450. Počas eliminácie ibrutinibu je 4 až 13 hodín ( $T_{1/2}$ ), pričom väčšina sa vylučuje stolicou (80 %) a menej 10 % močom.

### Liekové riziko

Kontraindikáciou na podanie ibrutinibu je precitlivosť na liečivo a aj súčasné užívanie

prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného. Ibrutinib môže spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podáva tehotným ženám. Ženy sa majú vyhnúť otehotneniu, kým užívajú ibrutinib a počas 3 mesiacov po ukončení liečby. Ženy vo fertilnom veku musia z toho dôvodu užívať vysokoúčinné antikoncepčné opatrenia. Počas užívania ibrutinibu sa má laktácia prerušiť. Najčastejšie vyskytujúce sa nežiaduce reakcie boli neutropénia, anémia, diareja, bolesť svalov a kostí, infekcia horných dýchacích ciest, tvorba modrín, vyrážka, nauzea a pyrexia.

### Uvedenie na trh

Ibrutinib uviedla v roku 2014 na európsky trh spoločnosť Janssen-Cilag International (Belgicko) pod komerčným názvom Imbruvica.

### Simoktokog alfa

#### Všeobecné fakty o liečive:

**INN:** Simoktokog alfa

**Držiteľ registrácie:** Octapharma AB, Švédsko

**ATC zatriedenie:** B02BD02 – Antihemoragiká: krvný koagulačný faktor VIII

**Vzorec:** neuvádza sa

### Indikácie

Liečba a prevencia krvácania u pacientov s hemofiliou typu A (vrodený nedostatok faktora VIII).

### Mechanizmus účinku

Simoktokog alfa (ľudský koagulačný faktor VIII) vyrobený rekombinantnou DNA technológiou je určený na substitučnú liečbu na zvýšenie plazmatickej úrovne faktora VIII, čo dočasne umožňuje korekciu nedostatku faktora VIII a korekciu tendencií krvácania.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora tvoria dve molekuly (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami. Po infúzii pacientovi s hemofiou sa faktor VIII naviaže na von Willebrandov faktor v krvnom obehú pacienta. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX a urýchľuje premenu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a je možné vytvoriť krvnú zrazeninu. Hemofília typu A je pohlavne viazaná dedičná porucha zrážavosti krvi z dôvodu nižšej úrovne faktora VIII:C a spôsobuje profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, buď spontánne, alebo v dôsledku úrazovej alebo chirurgickej traumy.

### Farmakokinetické parametre

Simoktokog alfa je určený na intravenózne podanie a vykazuje terminálny polčas rozpadu  $14,7 \pm 10,4$  hod ( $T_{1/2}$ ), u detí vo veku 6 až 12 rokov  $10,0 \pm 1,9$  hod ( $T_{1/2}$ ) a detí vo veku 2 až 5 rokov  $9,5 \pm 3,3$  hod ( $T_{1/2}$ ).

### Liekové riziko

Kontraindikáciou na podanie simoktokogu alfa je precitlivosť na liečivo rovnako ako v prípade akéhokoľvek intravenózneho proteínového lieku. Na základe zriedkavého výskytu hemofilie typu A u žien nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa použitia faktora VIII počas tehotenstva a dojčenia. Preto by sa mal simoktokog alfa užívať počas gravidity a dojčenia iba vtedy, ak je na toto užitie jasne indikovaný. Pri prípravkoch faktora VIII bola zriedkavo pozorovaná precitlivosť alebo alergické reakcie (angioedém, pálenie a štípanie na mieste infúzie, triaška, začervenanie, generalizovaná žihľavka, bolesť hlavy, žihľavka, hypotenzia, letargia, nevoľnosť, nepokoj, tachykardia, tlak v hrudi, mravčenie, vracanie, dýchavičnosť), ktoré v niektorých prípadoch môžu prejsť do silnej anafylaxie (vrátane šoku).

### Uvedenie na trh

Simoktokog alfa uviedla v roku 2014 na európsky trh spoločnosť Octapharma AB (Švédsko) pod komerčným názvom Nuwiq.

### Ataluren

#### Všeobecné fakty o liečive:

**INN:** Ataluren

**Držiteľ registrácie:** PTC Therapeutics International Limited, Írsko

**ATC zatriedenie:** M09AX03

**Chemický názov:** 3-[5-(2-Fluorofenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]benzoová kyselina

**CAS:** 775304-57-9

**Sumárny vzorec:**  $C_{15}H_9FN_2O_3$

#### Indikácie

Ataluren je indikovaný na liečbu Duchenneovej svalovej dystrofie zapríčinené nezmyselnou (nonsense) mutáciou (nmDMD) dystrofínového génu.

#### Mechanizmus účinku

Pacientom s Duchenneovou svalovou dystrofiou chýba bežný distrofin, proteín nachádzajúci sa v svaloch. Keďže tento proteín pomáha chrániť svaly pred zranením, keď sa svaly sťahujú a uvoľňujú, u pacientov s Duchenneovou svalovou dystrofiou sa svaly poškodzujú a na-

pokon prestanú fungovať. Duchenneova svalová dystrofia môže byť zapríčinená viacerými genetickými abnormalitami. Liečivo ataluren je určené pre pacientov, ktorých ochorenie je zapríčinené výskytom určitých porúch (nazývaných nezmyselné mutácie v DNA) dystrofínového génu, v dôsledku ktorých sa predčasne zastaví produkcia bežného dystrofínového proteínu (proteínu s úplnou dĺžkou) čo vedie k skrátenému dystrofínovému proteínu, ktorý nefunguje správne. Ataluren umožňuje ribozomálne čítanie mRNA obsahujúcej takýto predčasný stop kodón, čo vedie k vytvoreniu proteínu s úplnou dĺžkou. Zjednodušene ataluren účinkuje u týchto pacientov tak, že umožňuje mechanizmu tvorby proteínov v bunkách obísť poruchu, vďaka čomu môžu bunky produkovať funkčný dystrofínový proteín.

#### Farmakokinetické parametre

Ataluren je prakticky nerozpustný vo vode, ľahko sa absorbuje po perorálnom podaní v forme suspenzie. Maximálna plazmatická hladina atalurenu sa dosiahne približne 1,5 hodiny po podaní lieku s atalurenom do 30 minút po jedle. Plazmatická koncentrácia atalurenu v rovnovážnom stave sa zvyšuje úmerne so stúpajúcou dávkou. Ataluren sa viaže na ľudské plazmatické proteíny a táto väzba nie je závislá od plazmatickej koncentrácie, pričom sa nedistribuuje do červených krviniek. Biotransformácia prebieha najmä prostredníctvom UGT1A9 v pečeni a čreve, metabolizuje sa konjugáciou prostredníctvom enzýmov uridíndifosfátglukuronozyltransferázy (UGT). Plazmatický polčas atalurenu je v rozsahu 2 až 6 hodín ( $T_{1/2}$ ) a nie je ovplyvnený dávkou ani opakovaným podávaním.

#### Liekové riziko

Kontraindikáciou na užitie atalurenu je precitlivosť na liečivo a súbežné užívanie intravenózných aminoglykozidov. Užitie atalurenu počas tehotenstva alebo dojčenia sa neodporúča. Najčastejšie nežiaduce reakcie pri užití odporúčanej dávky atalurenu boli nauzea, vracanie a bolesť hlavy. Tieto nežiaduce reakcie zvyčajne nevyžadovali lekársku intervenciu a žiadny pacient neprestal užívať ataluren pre nežiaducu reakciu. K častým nežiaducim účinkom patrila znížená chuť do jedla, hypertenzia, kašeľ.

#### Uvedenie na trh

Ataluren uviedla v roku 2014 na európsky trh farmaceutická spoločnosť PTC Therapeutics International Limited (Írsko) pod názvom Translarna.

### Naloxegol

#### Všeobecné fakty o liečive:

**INN:** Naloxegol

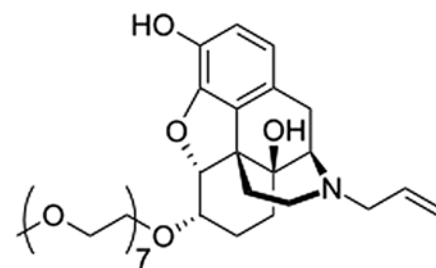
**Držiteľ registrácie:** AstraZeneca AB, Švédsko

**ATC zatriedenie:** A06AH03 - Liečivá na zápchu, antagonisty periférnych opiátových receptorov

**Chemický názov:** (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-17-allyl-6-[(20-hydroxy-3,6,9,12,15,18-hexaoxaikoz-1-yl)oxy]-4,5-epoxymorfinan-3,14-diol

**CAS:** 854601-70-0

**Sumárny vzorec:**  $C_{34}H_{53}NO_{11}$



#### Indikácie

Naloxegol je indikovaný na liečbu opiátmi indukovanej zápchy u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na laxatívum (laxatíva).

#### Mechanizmus účinku

Naloxegol pôsobí ako periférny antagonistu  $\mu$ -opiátového receptora v gastrointestinálnom trakte, čím znižuje obstipačné účinky opiátov bez ovplyvnenia opiátmi sprostredkovaných analgetických účinkov na centrálny nervový systém. Tým zmiernuje zápchu zapríčinenú opioidmi, ale nenaruša ich účinok zmiernenia bolesti. Naloxegol je PEGylovaný derivát antagonistu  $\mu$ -opiátového receptora, naloxónu, dobre známej látky, ktorá sa používa na zablokovanie účinku opioidov. Prienik naloxegolu do CNS je minimálny vďaka nižšej priepustnosti a zvýšenému efluxu naloxegolu cez hematoencefalickú bariéru, ktorý súvisí s vlastnosťou byť substrátom P-glykoproteínu.

Preto naloxegol môže zablokovať opioidné receptory v čreve, ale menej v mozgu.

#### Farmakokinetické parametre

Naloxegol sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s maximálnymi koncentraciami ( $C_{max}$ ) dosiahnutými za menej než 2 hodiny po podaní ( $T_{max}$ ), pričom bolo pozorované aj sekundárne maximum plazmatickej koncentrácie približne 0,4 – 3 hodiny po prvom maxime (predpokladá sa v dôsledku enterohepatálneho

obehu liečiva). Bol pozorovaný vplyv potravy na absorpciu naloxegolu. Jedlo s vysokým obsahom tuku zvýšilo rozsah a rýchlosť absorpcie naloxegolu. Naloxegol sa má užívať na prázdny žalúdok, minimálne 30 minút pred prvým jedlom dňa alebo 2 hodiny po prvom jedle dňa. Pre pacientovo pohodlie, na zabránenie pohybu čriev počas noci sa odporúča jeho užitie ráno.

Väzba naloxegolu na plazmatické bielkoviny u ľudí bola nízka. Naloxegol sa vylučuje prevažne stolicou a menšia časť močom. Biologický polčas eliminácie naloxegolu je od 6 do 11 hodín ( $T_{1/2}$ ).

### Liekové riziko

Kontraindikáciou na užitie naloxegolu je precitlivosť na liečivo alebo na ktorékoľvek iné opiátové antagonisty. Taktiež je kontraindikovaný aj u pacientov so známou alebo suspektou obštrukciou gastrointestinálneho (GI) traktu,

u pacientov so zvýšeným rizikom rekurentnej obštrukcie, pre možnosť gastrointestinálnej perforácie, pacientov s rakovinou, ktorí majú zvýšené riziko GI perforácie. Nesmie sa súbežne užívať so silnými inhibítormi CYP3A4 (napríklad klaritromycín, ketokonazol, itrakonazol alebo telitromycín; inhibítormi proteázy ako napríklad ritonavir, indinavir alebo saquinavir; grapefruitovou šťavou, ak je konzumovaná vo veľkých množstvách). Neodporúča sa podávať tehotným alebo dojčiacim ženám. Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami pri naloxegole ( $\geq 5\%$ ) bola bolesť brucha, hnačka, nauzea, bolesť hlavy a plynatosť. Väčšina gastrointestinálnych nežiaducich reakcií bola mierneho až stredne závažného stupňa, vyskytla sa na začiatku liečby a ustúpila s pokračujúcou liečbou. Často boli hlásené ako súčasť diskomfortu spôsobeného kŕčmi.

### Uvedenie na trh

Naloxegol uviedla v roku 2014 na európsky trh farmaceutická spoločnosť AstraZeneca AB (Švédsko) pod obchodným názvom Moventig.

Zdroj: ADC ČÍSELNÍK, [www.adcc.sk](http://www.adcc.sk)



---

#### Mgr. Zuzana Černáková

Lekárka Zelená Farmácia  
Uzbecká 20, 82106 Bratislava  
[zuzana.sestakova@pharminfo.sk](mailto:zuzana.sestakova@pharminfo.sk)

---