

# Nové liečivá v EÚ registrované v roku 2013 (II.)

PharmDr. Peter Stanko

Univerzitná lekárň FaF UK, Bratislava

Prakt. lekárň., 2014; 4(1): 30–31

## Dabrafenib

### Všeobecné fakty o liečive

**INN:** Dabrafenib

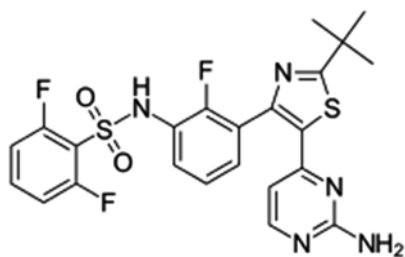
**Držiteľ registrácie:** GlaxoSmithKline

**ATC zatriedenie:** L01XE23 – Antineoplastické látky, inhibítory proteáz

**Chemický názov:** N-{3-[5-(2-aminopyrimidin-4-yl)-2-tercetyl-1,3-tiazol-4-yl]-2-fluorofenyl}-2,6-difluorobenzénsulfónamid

**CAS:** 1195765-45-7

**Sumárny vzorec:** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>



### Indikácie

Dabrafenib je indikovaný na liečbu pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu *BRAF*.

### Mechanizmus účinku

Dabrafenib je inhibítor kináz RAF. Onkogénne mutácie v géne *BRAF* vedú ku konštitutívnej aktivácii RAS/RAF/MEK/ERK dráhy. Mutácie génu *BRAF* boli s vysokou frekvenciou identifikované v špecifických karcinómoch. Dabrafenib potláča tvorbu downstreamového farmakodynamického biomarkera (fosforylovaného proteínu ERK) a inhibuje rast buniek v melanómových bunkových líniiach s mutáciou V600 génu *BRAF*.

### Farmakokinetické parametre

Dabrafenib sa po perorálnom podaní absorbuje s mediánom času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie 2 hodiny po podaní dávky. Priemerná absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného dabrafenibu je 95 %. Podanie dabrafenibu s jedlom znížilo biologickú dostupnosť a spomalilo absorpciu dabrafenibu z kapsúl v porovnaní s podaním nalačno. Konečný polčas po intravenóznom

podaní jednorazovej mikrodávky je 2,6 hodiny. Konečný polčas dabrafenibu po jednorazovej dávke je 8 hodín v dôsledku eliminácie obmedzenej rýchlostou absorpcie po perorálnom podaní (premenlivá farmakokinetika).

### Liekové riziko

Kontraindikáciou na použitie dabrafenibu je precitlivosť na liečivo. Ženy vo fertilnom veku užívajúce dabrafenib musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas celého obdobia liečby a ešte 4 týždne po jej ukončení. Vzhľadom na skutočnosť, že dabrafenib môže znižovať účinnosť hormonálnych kontraceptív, je potrebné voliť alternatívny spôsob antikoncepcie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky po podaní dabrafenibu patria znížená chuť do jedla, nauzea, vracanie, hnačky, bolesti svalov a kĺbov, pyrexia, únava, triaška, asténia, hyperkeratóza, alopecia, vyrážky a výskyt papilómu.

### Uvedenie na trh

Dabrafenib uviedla na európsky trh farmaceutická spoločnosť GlaxoSmithKline pod komerčným názvom Tafinlar.

## Teriflunomid

### Všeobecné fakty o liečive

**INN:** teriflunomide

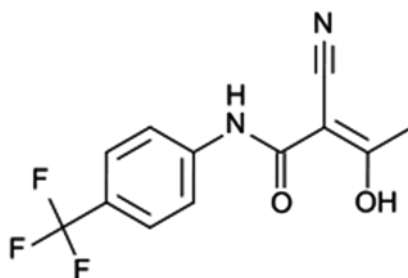
**Držiteľ registrácie:** Sanofi-Aventis

**ATC zatriedenie:** L04AA31 – Selektívne imunosupresíva

**Chemický názov:** (2Z)-2-kyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluórmetyl)fenyl]but-2-énamid

**CAS:** 163451-81-8

**Sumárny vzorec:** C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>



### Indikácie

Teriflunomid je indikovaný na liečbu pacientov s relaps-remitujúcou formou sklerózy multiplex (SM).

### Mechanizmus účinku

Teriflunomid je imunomodulačná látka s protizápalovými vlastnosťami, ktorá selektívne a reverzibilne inhibuje mitochondriálny enzým dihydroorotátdehydrogenázu (DHO-DH), ktorý je potrebný na syntézu pyrimidínov de novo. V dôsledku toho teriflunomid blokuje proliferáciu deliacich sa buniek, ktoré potrebujú syntézu pyrimidínu de novo na zvýšenie svojho počtu. Presný mechanizmus, akým teriflunomid uplatňuje svoj liečebný účinok pri SM, nie je úplne objasnený, je však založený na znížení počtu lymfocytov.

### Farmakokinetické parametre

Teriflunomid pri opakovanom podávaní dosahuje maximálne plazmatické koncentrácie 1 až 4 hodiny po podaní. Príjem potravy nemá na farmakokinetiku teriflunomidu klinicky významný účinok. Teriflunomid sa vylučuje gastrointestinálnym traktom (prevažne žlčou) v nezmenenej forme. Priemerný čas eliminácie teriflunomidu bol pri opakovanom podávaní stanovený približne na 19 dní.

### Liekové riziko

Kontraindikáciami na podanie teriflunomidu sú precitlivosť na liečivo, ťažké hepatálne poškodenie, gravidita (respektíve používanie u žien vo fertilnom veku, ktoré nemajú zabezpečenú účinnú antikoncepciu), dojčenie, stavy ťažkej imunodeficiencie (napr. AIDS), zhoršená funkcia kostnej drene alebo významná anémia, leukopénia, neutropénia alebo trombocytopénia, prítomnosť ťažkej aktívnej infekcie, ťažká renálna insuficiencia vyžadujúca dialýzu a ťažká hypoproteínémia (napríklad pri nefrotickom syndróme). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky po podaní teriflunomidu patria infekcie horných dýchacích ciest, infekcie močového traktu, parestézie, hnačky, nauzea, alopecia a zvýšenie hodnôt ALT.

## Uvedenie na trh

Teriflunomid uviedla v roku 2013 na európsky trh farmaceutická spoločnosť Sanofi-Aventis pod komerčným názvom Aubagio.

## Vismodegib

### Všeobecné fakty o liečive

**INN:** Vismodegib

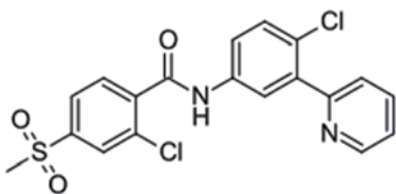
**Držiteľ registrácie:** Roche Registration Limited

**ATC zatriedenie:** L01XX43 – Iné antineoplastické látky

**Chemický názov:** 2-chlóro-N-(4-chlóro-3-pyridín-2-ylfenyl)-4-metylsulfonylbenzamid

**CAS:** 879085-55-9

**Sumárny vzorec:**  $C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_3S$



### Indikácie

Vismodegib je indikovaný na liečbu pacientov so symptomatickým metastatickým bazocelulárnym karcinómom, respektíve pacientov s lokálne pokročilým bazocelulárnym karcinómom nevhodným na chirurgickú liečbu alebo rádioterapiu.

### Mechanizmus účinku

Vismodegib je perorálne dostupný inhibítor Hedgehog dráhy s malou molekulou. Signalizácia Hedgehog dráhy cez transmembránový proteín Smoothed (SMO) vedie k aktivácii a nukleárnej lokalizácii transkripčných faktorov onkogénu spojeného s gliómom (Glioma-Associated Oncogene – GLI) a k indukcii cieľových génov Hedgehog. Mnohé z týchto génov sú zapojené do proliferácie, prežitia a diferenciácie. Vismodegib sa viaže a inhibuje SMO proteín, a tým zabraňuje transdukciu signálu Hedgehog.

## Farmakokinetické parametre

Vismodegib má po perorálnom podaní biologickú dostupnosť na úrovni 31,8 %, pričom farmakokinetika vismodegibu nie je závislá od príjmu potravy. Eliminačný polčas po jednorazovom podaní vismodegibu je asi 12 dní.

### Liekové riziko

Kontraindikáciami na podanie vismodegibu sú precitlivenosť na liečivo, tehotenstvo (vrátane žien vo fertilnom veku, ktoré nemajú zabezpečenú požadovanú antikoncepciu), dojčenie a súbežné používanie prípravkov s obsahom ľubovníka bodkovaného. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky vismodegibu patria znížená chuť do jedla, nauzea, vracanie, hnačky, zápcha, dysgeúzia, ageúzia, alopecia, pruritus, svalové spazmy, amenorea, zníženie hmotnosti a únava.

### Uvedenie na trh

Vismodegib uviedla v roku 2013 na európsky trh britská spoločnosť Roche Registration Limited pod komerčným názvom Erivedge.

## Enzalutamid

### Všeobecné fakty o liečive

**INN:** enzalutamide

**Držiteľ registrácie:** Astellas Pharma Europe B.V.

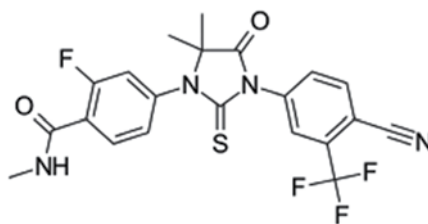
**ATC zatriedenie:** zatiaľ nepridelené

**Chemický názov:** 4-(3-(4-kyano-3-(trifluórómetyl)fenyl)-5,5-dimetyl-4-oxo-2-

tioximidazolín-1-yl)-2-fluóro-N-metylbenzamid

**CAS:** 915087-33-1

**Sumárny vzorec:**  $C_{21}H_{16}F_4N_4O_2S$



## Indikácie

Enzalutamid je indikovaný na liečbu metastázujúceho karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu.

### Mechanizmus účinku

Enzalutamid je účinný inhibítor signalizácie androgénneho receptora, ktorý blokuje niekoľko krokov v signálnej dráhe androgénneho receptora. Enzalutamid kompetitívne inhibuje väzbu androgénov na androgénne receptory, inhibuje translokáciu aktivovaných receptorov do jadra a inhibuje spojenie aktivovaného androgénneho receptora s DNA.

### Farmakokinetické parametre

Maximálne plazmatické koncentrácie enzalutamidu sa dosahujú 1 až 2 hodiny po podaní dávky, pričom potrava nemá vplyv na mieru a rýchlosť vstrebávania liečiva.

### Liekové riziko

Kontraindikáciou na použitie enzalutamidu je precitlivenosť na liečivo, respektíve tehotenstvo (vrátane žien vo fertilnom veku, ktoré nemajú zabezpečenú účinnú antikoncepciu). Medzi najčastejšie nežiaduce účinky enzalutamidu patria bolesti hlavy a návaly tepla.

### Uvedenie na trh

Enzalutamid uviedla v roku 2011 na európsky trh farmaceutická spoločnosť Astellas Pharma Europe pod názvom Xtandi.

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

**ADC**  
ČÍSELNÍK

### PharmDr. Peter Stanko

Univerzitná lekáreň, FaF UK v Bratislave  
Ružinovská 12, 821 01 Bratislava  
[peter.stanko@pharminfo.sk](mailto:peter.stanko@pharminfo.sk)

