

# ČAS JE TO, NA ČEM ZÁLEŽÍ



## CHRAŇME JEJICH VZÁCNÝ ČAS

**XTANDI** v 1. linii léčby mCRPC oddálí použití chemoterapie\*<sup>1</sup>

**XTANDI** u pacientů s mCRPC signifikantně prodlužuje celkové přežití při zachování kvality života\*<sup>1,2</sup>



\*v porovnání s placebem. Reference: 1. Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424-33. 2. Lortot Y et al. Lancet Oncol 2015; 16(5): 509-521.

## ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Xtandi (enzalutamidum)

**Složení:** jedna měkká tobolka obsahuje enzalutamidum 40 mg. **Indikace:** léčba dospělých mužů s vysoce rizikovým nemetastatickým kastrálně-rezistentním karcinomem prostaty (CRPC); léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, kteří jsou asymptomatictí nebo mírně symptomatictí po selhání androgen deprivací terapie a u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována; léčba dospělých mužů s metastatickým CRPC, u jejichž onemocnění došlo k progresi při nebo po léčbě docetaxelem. **Dávkování a způsob podání:** doporučená dávka je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40mg měkké tobolky) jako jedna denní perorální dávka. U pacientů, kteří nepodstoupili chirurgickou kastraci, je zapotřebí během léčby pokračovat ve farmakologické kastraci pomocí analogu hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). Jestliže pacient dostává silný inhibitor CYP2C8, dávka enzalutamidu má být snížena na 80 mg jednou denně. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce jater, u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Způsob podání: určeno k perorálnímu podání, tobolky se musí polykat celé, zapíjet vodou. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SmPC. Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** riziko epileptického záchvatu: užívání enzalutamidu je spojováno s epileptickým záchvatem. Rozhodnutí pokračovat v léčbě u pacientů, u kterých došlo k epileptickému záchvatu, musí být hodnoceno individuálně. Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie: vzácně došlo k hlášení syndromu posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) u pacientů užívajících Xtandi. PRES je vzácná, reverzibilní, neurologická porucha, která se může projevit rychle se vyvíjejícími symptomy, včetně epileptického záchvatu, bolesti hlavy, zmatenosti, slepoty a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami, doprovázenými hypertenzí nebo bez hypertenze. Diagnostika PRES vyžaduje potvrzení pomocí zobrazení mozku, přednostně zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). U pacientů, u kterých se projevil PRES, je doporučeno přerušit léčbu přípravkem Xtandi. Současné užívání s jinými léčivými přípravky: enzalutamid je silný induktor enzymů a to může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků. Přehled současně podávaných léčivých přípravků má být stanoven při zahájení léčby enzalutamidem. Současnému podávání enzalutamidu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty mnoha metabolizujících se enzymů nebo transportérů, se má vyhnout, pokud má jejich léčebný účinek pro pacienta velký význam a jestliže nelze snadno provádět úpravy dávky na základě sledování účinnosti nebo plazmatické koncentrace. Je třeba se vyhnout současnému podávání warfarinu a antikoagulantů kumarinového typu. Pokud je Xtandi podáván současně s antikoagulantem, který je metabolizován pomocí CYP2C9 (jako např. warfarin nebo acenokumarol), má se provádět dodatečné monitorování hodnot *International Normalised Ratio* (INR). Porucha funkce ledvin: opatření je zapotřebí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, neboť u této populace pacientů nebyly provedeny žádné studie s enzalutamidem. Těžká porucha funkce jater: u pacientů s těžkou poruchou funkce jater bylo zjištěno zvýšení polčasů enzalutamidu, pravděpodobně v souvislosti se zvýšenou distribucí v tkáních. Klinický význam tohoto zjištění zůstává neznámý. Nicméně očekává se prodloužení doby do dosažení rovnovážného stavu koncentrací a doba k dosažení maximálního farmakologického účinku, stejně jako doba pro nástup a pokles indukce enzymů může být zvýšena. Nedávné kardiovaskulární onemocnění: ze studií fáze 3 byli vyloučeni pacienti s nedávným infarktem myokardu (v posledních 6 měsících) nebo nestabilní anginou pectoris (v posledních 3 měsících), srdečním selháním třídy III nebo IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA), s výjimkou případů, kdy byla levá ventrikulární ejekční frakce (LVEF)  $\geq 45\%$ , bradykardií nebo neléčenou hypertenzí. To je třeba vzít v úvahu, je-li přípravek Xtandi předepisován těmto pacientům. Androgen-deprivací léčba může prodloužovat QT interval: před zahájením léčby přípravkem Xtandi by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika Torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodloužovat QT interval. Použití s chemoterapií: bezpečnost a účinnost současného užívání přípravku Xtandi s cytotoxickou chemoterapií nebyly stanoveny. Současné podávání enzalutamidu nemělo žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku intravenózně podávaného docetaxelu, zvýšení výskytu neutropenie vyvolané docetaxelem však nelze vyloučit. Pomocné látky: Xtandi obsahuje sorbitol (E 420). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by neměli tento přípravek užívat. Hypersenzitivní reakce: hypersenzitivní reakce zde uvedené, aniž by byl jejich výčet úplný, jako jsou vyrážka nebo edém tváře, jazyka, rtů nebo faryngu, byly pozorovány v souvislosti s enzalutamidem. **Významné interakce:** enzalutamid je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP2C9 a CYP2C19. Plná indukční schopnost enzalutamidu se může projevit přibližně až za 1 měsíc po zahájení léčby. Po užití může u těhotné ženy způsobit poškození nenarozených dětí nebo ztrátu těhotenství. Při užívání a 3 měsíce po skončení léčby musí pacient používat kondom (s těhotnou ženou nebo s ženou ve fertilním věku). Xtandi má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** shrnutí bezpečnostního profilu: nejčastějšími nežádoucími účinky jsou astenie/únava, návaly horka, zlomeniny a hypertenze. Dalšími důležitými nežádoucími účinky jsou pády, kognitivní porucha a neutropenie. K epileptickému záchvatu došlo u 0,4 % pacientů léčených enzalutamidem, 0,1 % pacientů léčených placebem a 0,3 % pacientů léčených bikalutamidem. Vzácně byl hlášen syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie u pacientů léčených enzalutamidem. Tabulkový seznam nežádoucích účinků: nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích jsou uvedeny níže podle kategorie frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky identifikované v kontrolovaných klinických studiích a po uvedení na trh**

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek a frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: leukopenie, neutropenie. Není známo*: trombocytopenie.
Poruchy imunitního systému	Není známo*: edém tváře, edém jazyka, edém rtů, edém faryngu.
Psychiatrické poruchy	Časté: úzkost. Méně časté: zrakové halucinace.
Poruchy nervového systému	Časté: bolest hlavy, porucha paměti, amnézie, porucha pozornosti, syndrom neklidných nohou. Méně časté: kognitivní porucha, epileptický záchvat.† Není známo*: syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie.
Srdeční poruchy	Časté: ischemická choroba srdeční.† Není známo*: prodloužení QT intervalu.
Cévní poruchy	Velmi časté: návaly horka, hypertenze.
Gastrointestinální poruchy	Není známo*: nauzea, zvracení, průjem.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: suchá kůže, svědění. Není známo*: vyrážka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté: zlomeniny.† Není známo*: myalgie, svalové spazmy, svalová slabost, bolest zad.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté: gynekomastie.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: astenie, únava.
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté: pád.

\* Spontánní hlášení po uvedení na trh. † Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „záchvaty“ zahrnují záchvat, generalizované tonicko-klonické záchvaty, komplexní parciální záchvaty, parciální záchvaty a status epilepticus. Toto zahrnuje i vzácné případy záchvatu s komplikacemi vedoucími k úmrtí. ‡ Podle hodnocení dle zúžených standardizovaných dotazů MedDRA (SMQ) „infarkt myokardu“ a „jiná ischemická choroba srdeční“ zahrnují následující preferované termíny pozorované nejméně u dvou pacientů v randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3: angina pectoris, ischemická choroba srdeční, infarkty myokardu, akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, nestabilní angina pectoris, ischemie myokardu a arterioskleróza koronární tepny. † Zahrnuje všechny preferované termíny se slovem „zlomenina“ kostí.

Popis vybraných nežádoucích účinků - **Epileptický záchvat:** v kontrolovaných klinických studiích se epileptický záchvat objevil u 13 pacientů (0,4 %) z 3179 pacientů léčených denní dávkou 160 mg enzalutamidu. Epileptický záchvat byl zaznamenán u jednoho pacienta (0,1 %) užívajícího placebo a u jednoho pacienta (0,3 %) užívajícího bikalutamid. Zdá se, že dávka je důležitým predikčním faktorem ohledně rizika epileptického záchvatu, jak o tom svědčí preklinické údaje a údaje ze studie s eskalací dávky. V kontrolovaných klinických studiích byli vyloučeni pacienti s předchozím epileptickým záchvatem nebo rizikovými faktory pro vznik záchvatu. V jednoramenné studii 9785-CL-0403 (UPWARD) hodnotící incidenci epileptických záchvatů u pacientů s predisponujícími faktory (z nichž 1,6 % mělo epileptické záchvaty v anamnéze) prodělalo 8 z 366 pacientů (2,2 %) léčených enzalutamidem epileptický záchvat. Medián délky léčby byl 9,3 měsíců. Mechanismus, kterým enzalutamid může snižovat práh vzniku epileptických záchvatů, není znám, ale mohl by souviset s údaji ze studií *in vitro*, které prokázaly, že enzalutamid a jeho aktivní metabolity se váží na chloridový kanál s GABA a mohou inhibovat jeho aktivitu. **Ischemická choroba srdeční:** V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích byl výskyt ischemické choroby srdeční u 2,5 % pacientů léčených enzalutamidem plus ADT v porovnání s 1,3 % pacientů léčených placebem plus ADT. **Podmínky uchování:** nevyžaduje zvláštní podmínky. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/13/846/001. **Datum poslední revize textu:** 23. října 2018. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o léčivém přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.



- Betmiga má prokázanou perzistenci při léčbě OAB<sup>1,2</sup>
- Mirabegron je dobře tolerován s incidencí sucha v ústech na úrovni placeba<sup>3</sup>
- Účinnost a bezpečnost ověřená ve velkých klinických studiích<sup>4</sup>

#### ZKRÁCENÉ INFORMACE O PŘÍPRAVKU Betmiga (mirabegronum)

**Složení:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje mirabegronum 25 mg nebo 50 mg. **Indikace:** Symptomatická léčba urgencye, zvýšené frekvence močení a/nebo urgentní inkontinence, které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře (OAB). **Dávkování a způsob podání:** Dospělí (včetně starších pacientů): 50 mg jednou denně. Tableta se zapíjí tekutinami, polyká celá, nesmí se kousat, dělit, drtit. Může být užívána s jídlem nebo nezávisle na jídle. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost mirabegronu do 18 let věku nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Závažná neléčená hypertenze definovaná jako systolický krevní tlak  $\geq 180$  mm Hg a/nebo diastolický krevní tlak  $\geq 110$  mm Hg. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Insuficience ledvin:** Přípravek nebyl studován v terminálním stádiu selhání ledvin (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo u stavů vyžadujících hemodialýzu), a proto se používání nedoporučuje. U závažného poškození ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) k dispozici omezené množství údajů, na základě farmakokinetické studie se proto doporučuje snížení dávky na 25 mg. Používání se nedoporučuje u závažného poškození ledvin (GFR 15 až 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) při současném užití silných inhibitorů CYP3A. **Insuficience jater:** Přípravek nebyl studován u pacientů se závažným poškozením jater (Child-Pugh třída C), používání se u těchto pacientů nedoporučuje. Používání se nedoporučuje u středně závažného poškození jater (Child-Pugh B) při současném užití silných inhibitorů CYP3A. **Hypertenze:** Mirabegron může zvýšit krevní tlak. Krevní tlak změřit při zahájení léčby a poté při léčbě pravidelně sledovat, zejména u hypertenze 2. stupně (STK  $\geq 160$  mm Hg a/nebo DTK  $\geq 100$  mm Hg) je omezené množství údajů. **Pacienti s vrozeným nebo získaným prodloužením QT intervalu:** V terapeutických dávkách nebylo v klinických studiích prokázáno klinicky relevantní prodloužení QT intervalu. Do studií nebyli zařazeni pacienti se známou anamnézou prodloužení QT intervalu a pacienti užívající léky prodloužující QT interval. Účinek mirabegronu u těchto pacientů není znám, při podávání je třeba dbát zvýšené opatrnosti. **Pacienti s obstrukcí výtoku z močového měchýře a pacienti užívající antimuskarinika k léčbě OAB:** Během postmarketingového sledování pacientů, užívajících mirabegron, byla hlášena retence moči u pacientů s obstrukcí výtoku z močového měchýře (BOO) a u užívajících antimuskarinika k léčbě OAB. V kontrolované klinické studii bezpečnosti u osob s BOO léčených mirabegronem neprokázáno zvýšení retence moči. S opatrností by měl být přípravek podáván u klinicky závažné BOO a také u pacientů užívajících antimuskarinika k léčbě OAB. **Interakce:** Klinicky relevantní lékové interakce mezi mirabegronem a léčivými přípravky, které inhibují, ovlivňují nebo jsou substrátem pro jeden z izoenzymů nebo přenašečů CYP se neočekávají, kromě inhibičního účinku mirabegronu na metabolismus substrátů CYP2D6. Betmiga je mírný a časově závislý inhibitor CYP2D6 a slabý inhibitor CYP3A. Při podávání mirabegronu s inhibitory CYP2D6 nebo u pacientů, kteří mají pomalý metabolismus CYP2D6 není nutná žádná úprava dávky mirabegronu. Je zapotřebí opatrnosti, pokud je mirabegron podáván současně s léčivými přípravky, které mají úzký terapeutický index a jsou významně metabolizovány CYP2D6. U pacientů, kteří začínají užívat kombinaci přípravku Betmiga a digoxinu, by měla být zpočátku předepsána nejnižší dávka digoxinu. K získání požadovaného klinického účinku je třeba monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Látky, které působí jako induktory CYP3A nebo P-gp snižují plazmatickou koncentraci mirabegronu, není nutná žádná úprava dávky mirabegronu při podávání s terapeutickými dávkami rifampicinu nebo jiných CYP3A nebo P-gp induktorů. Při kombinaci přípravku se substráty citlivými k P-gp by měl být zvažován potenciál pro inhibici substrátu P-gp mirabegronem. Zvýšení expozice mirabegronu v důsledku lékových interakcí může být spojeno se zvýšením tepové frekvence. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se podávat těhotným ženám a ženám, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci. Během kojení by přípravek neměl být podáván. Vliv na fertilitu není stanoven. **Nežádoucí účinky:** **Souhrn bezpečnostního profilu:** Bezpečnost přípravku Betmiga byla hodnocena u 8433 pacientů s OAB, z nichž 5648 dostalo nejméně jednu dávku mirabegronu ve fázích 2/3 klinického programu, a 622 pacientů dostávalo přípravek Betmiga nejméně 1 rok (365 dní). Ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 dokončilo léčbu tímto léčivým přípravkem 88 % pacientů a 4 % pacientů přerušila léčbu v důsledku nežádoucích příhod. Většina nežádoucích účinků byla mírné až střední závažnosti. Nejčastější nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Betmiga 50 mg během tří 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze 3, jsou tachykardie a infekce močových cest. Četnost tachykardie byla 1,2 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Tachykardie vedla k přerušení léčby u 0,1 % pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Četnost infekcí močových cest byla 2,9 % u pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Infekce močových cest nevedly k přerušení léčby u žádného z pacientů, kteří dostávali přípravek Betmiga 50 mg. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly fibrilaci síní (0,2 %). Nežádoucí účinky pozorované v průběhu jednorozhodné (dlohodobé) studie s aktivním komparátorem (muskarinovým antagonistou) byly podobného druhu a závažnosti jako ty, které byly pozorovány ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. **Tabulkový přehled nežádoucích účinků:** Niže uvedená tabulka odráží nežádoucí účinky pozorované u mirabegronu ve třech 12týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3. Četnost nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. **Infekce a infestace:** časté: infekce močových cest; méně časté: vaginální infekce, cystitida. **Psychiatrické poruchy:** není známo: insomnie\*. **Poruchy nervového systému:** časté: bolest hlavy\*, závrat\*. **Poruchy oka:** vzácné: edém očních víček. **Srdeční poruchy:** časté: tachykardie; méně časté: palpitace, fibrilace síní. **Cévní poruchy:** velmi vzácné: hypertenzní krize. **Gastrointestinální poruchy:** časté: nauzea\*, obstrukce\*, diarhoea\*; méně časté: dyspepsie, gastritida; vzácné: edém rtů. **Poruchy kůže a podkožní tkáně:** méně časté: kopřivka, vyrážka, vyrážka makulární, vyrážka papulózní, svědění; vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, purpura, angioedém\*. **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:** méně časté: otékání kloubů. **Poruchy ledvin a močových cest:** vzácné: retence moči\*. **Poruchy reprodukčního systému a prsu:** méně časté: vulvovaginální pruritus. **Vyšetření:** méně časté: zvýšený krevní tlak, zvýšení GGT, zvýšení AST, zvýšení ALT. (\* Na základě zkušeností z postmarketingového sledování). **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv; Šrobárova 48; 100 41 Praha 10; webové stránky: www.sukl.cz/nahlisit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchování:** Žádné zvláštní podmínky pro uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/12/809/001-018. **Datum revize textu:** 18. 9. 2017. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o léčivém přípravku. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

#### Reference:

- 1) Freeman R, Foley S, Rosa Arias J, Vicente E, Grill R, Kachlirova Z, Stari A, Huang M, Choudhury N Mirabegron improves quality-of-life, treatment satisfaction, and persistence in patients with overactive bladder: a multi-center, non-interventional, real-world, 12-month study Curr Med Res Opin. 2018; 34(5):785-793 Study No: 178-MA-1002
- 2) Daisuke Kato, Hiromi Tabuchi, Satoshi Uno Three-Year Safety, Efficacy and Persistence Data Following the Daily Use of Mirabegron for Overactive Bladder in the Clinical Setting: a Japanese Post-Marketing Surveillance Study LUTS. 2018, Aug 6 [ePub ahead of print] Study No: BE0002.
- 3) Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013 Jul;67(7):619-32.
- 4) Zdroj: SPC Betmiga

**$\beta_3$  agonista k léčbě hyperaktivního močového měchýře<sup>4</sup>**

 **Betmiga™**  
mirabegronum