

Antiangiogenní léčba metastatického kolorektálního karcinomu – analýza dat z dvou center

Radka Obermannová¹, Tomáš Büchler², Michal Štícha³, Jiří Navrátil¹, Lenka Slamová¹, Jana Kaňáková², Jitka Abrahámová², Rostislav Vyzula¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

²Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

³Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita, Brno

Východisko: Cílem retrospektivní studie bylo zhodnocení přežití bez progresu onemocnění (PFS), dále celkového přežití (OS) a odpovědi (RR) v souboru pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) léčených první linií paliativní chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem. Sekundárním cílem byla analýza toxicity terapie a vyhodnocení vybraných prognostických a prediktivních faktorů.

Pacienti a metody: V analýze byly využity některé údaje z registru AVASTIN doplněné o další klinické a laboratorní parametry. Ve vztahu k výsledku terapie jsme analyzovali i následující proměnné: věk, počet metastatických lokalizací, přítomnost mutace KRAS, přítomnost hypertenze jako komorbidit při zahájení léčby a hypertenzní reakci na léčbu bevacizumabem.

Výsledky: 202 pacientů s mediánem sledování 9,7M bylo léčeno bevacizumabem (152 pacientů MOÚ a 50 pacientů FTN). Medián přežití bez známek progresu (PFS) byl 11,3 měsíců, medián celkového přežití (OS) 30,6 měsíců.

Hypertenze nebyla shledána klinickým prediktivním faktorem účinku bevacizumabu. Negativní dopad na celkové přežití měla přítomnost mutace onkogenu KRAS, která neumožňuje sekvenční terapii cetuximabem. Hlavními nežádoucími účinky byly hypertenze a tromboembolické příhody.

Závěr: V současnosti je terapie bevacizumabem teoreticky indikovaná téměř u všech pacientů s kolorektálním karcinomem léčených v první linii. I když jednoznačné prediktivní faktory pro odpověď na léčbu bevacizumabem dosud nebyly nalezeny, jejich hledání je výzkumnou prioritou vzhledem k vysoké finanční náročnosti antiangiogenní terapie.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, bevacizumab, prognostické faktory.

Anti-angiogenic therapy for metastatic colorectal cancer – analysis of data from two centers

Background: The primary endpoint of this retrospective analysis was PFS, OS and RR in the group of the patients treated with the first line chemotherapy and bevacizumab. As secondary endpoint we also analysed a treatment toxicity and selected prognostic and predictive factors.

Patients and methods: We analysed data from AVASTIN register completed with a clinical and laboratory informations. In relation with results we analysed: age, number of metastatic sites, KRAS status and hypertension.

Results: Two hundred two pts were treated with chemotherapy and bevacizumab. The median follow up was 9,7months. The median progression-free was 11,3 months, median overall survival 30,6 months. Arterial hypertension didn't correlate with the clinical outcome... The main adverse events were hypertension and thromboembolic events.

Conclusions: Bevacizumab is a common part of the first line treatment of patients with mCRC in the Czech Republic. It should be the main point of interest to find the predictive factors of efficacy because of the high treatment expenses.

Key words: colorectal cancer, bevacizumab, prognostic factors.

Onkologie 2010; 4(3): 202–206

Úvod

Kolorektální karcinom je třetí nejčastější příčinou úmrtí na nádorové choroby v České republice. Z 8000 pacientů, kteří ročně onemocní touto diagnózou, až 50 % zprogreduje do disseminovaného onemocnění. Fluorouracil byl v průběhu předchozích čtyřiceti let základním cytostatikem v terapii kolorektálního karcinomu (CRC). Přidáním moderních cytostatik – oxaliplatinu a irinotekanu – bylo dosaženo v rámci léčby

metastatického onemocnění větší odpovědi (RR), prodloužení času do progresu (PFS) a prodloužení přežití (OS) (1). Zařazení cílené léčby – monoklonálních protilátek – bevacizumabu, cetuximabu a panitumumabu – vedlo k zvýšení terapeutických možností, dalšímu prodloužení doby do progresu a přežití. Bevacizumab je humanizovaná rekombinantní monoklonální protilátka, která vazbou na vaskulární endotelinální faktor (VEGF) zasahuje významně do angio-

geneze. Publikované studie III. fáze prokázaly benefit kombinace s bevacizumabem v odpovědi (RR), přežití bez progresu onemocnění (PFS) (10,6–11,7 měsíců) i celkového přežití (OS) (20,5–23 měsíců) (2, 3, 5). Cílem naší retrospektivní analýzy bylo na vlastním souboru zhodnotit PFS, OS, RR v rámci první linie léčby metastatického onemocnění. Sekundárním cílem pak zhodnocení toxicity a vybraných prediktivních a prognostických faktorů.

Pacienti a metody

Pacienti

Data pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem léčených bevacizumabem v Masarykově onkologickém ústavu (MOÚ) a na Onkologickém oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice (FTN) jsme analyzovali retrospektivně. Využili jsme některé údaje z registru AVASTIN doplněné o další klinické a laboratorní parametry získané z dokumentace pacientů. Zařazení pacienti byli ve věku od 21–76 let, performance status (PS) 0–2. Všichni pacienti byli léčeni bevacizumabem v kombinaci s fluoropyrimidinovým režimem. Podmínkou zařazení do analýzy byla léčba v rámci první linie pro disseminované onemocnění. Pacienti mohli být předlčeni pouze adjuvantní chemoterapií. Vylučujícím kritériem byla nekontrolovaná hypertenze, závažná kardiovaskulární komorbidita, tromboembolická nemoc v anamnéze a současná léčba kumariny, projevy hemoragické diatézy, aktivní vředová choroba či nezhojená rána, metastázy mozku a proteinurie $\geq 1\,000\text{ mg}/24\text{ hod}$.

Léčebný režim

Většina pacientů $n = 86$ (42,6 %) byla léčena režimem XELOX, dalšími nejfrekventněji užitými režimy byly v sestupném pořadí FOLFOX, XELIRI, FOLFIRI, Xeloda. Bevacizumab byl podáván v dávce 7,5 mg/kg v 90–30minutové infuzi (dle tolerance v postupně zkracující se době podání (90–60–30minut) před chemoterapií den 1 s intervalem 21 dní u režimu XELOX a XELIRI, v případě režimu FOLFOX/FOLFIRI pak v dávce 5 mg/kg s intervalem 14 dní. Léčba probíhala do progresu či neakceptovatelné toxicity. Dávka bevacizumabu nebyla snižována. V případě limitujících nežádoucích účinků bylo podání bevacizumabu přerušeno či vysazeno. Při projevech toxicity chemoterapie, například neurotoxicity u oxaliplatiny, byla léčba přerušena a pacienti pokračovali dle tolerance v kombinaci fluoropyrimidinu či monoterapií bevacizumabem. Monoterapií do progresu pokračovalo 18 % pacientů s ukončenou chemoterapií.

Hodnocení

Primárním cílem hodnocení bylo přežití bez progresu onemocnění PFS (doba od zahájení léčby do progresu) a celkové přežití OS (doba od zahájení terapie do smrti), dále pak odpověď. Hodnotili jsme některé klinické prognostické faktory v souvislosti s PFS, a to věk, počet metastatických lokalizací, přítomnost mutace KRAS, přítomnost hypertenze jako komorbidit při zahájení léčby a hypertenzní reakci na léčbu bevacizumabem.

Tabulka 1. Charakteristiky pacientů léčených Avastinem dle typu souběžné chemoterapie (n = 202)

Charakteristika	Avastin + Xelox	Avastin + Folfiox	Avastin + Xeliri	Avastin + Folfiri	Avastin + Jiná CHT
Počet pacientů	86	65	23	17	11
Pohlaví					
Ženy	34 (40%)	26 (40%)	11 (48%)	9 (53%)	3 (27%)
Muži	52 (60%)	39 (60%)	12 (52%)	8 (47%)	8 (73%)
Věk					
Medián	60 let	59 let	58 let	58 let	64 let
Min-Max	21–75 let	31–76 let	37–70 let	38–67 let	52–75 let
T klasifikace ¹⁾					
1	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
2	8 (9%)	1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
3	53 (62%)	35 (54%)	16 (70%)	12 (71%)	11 (100%)
4	17 (20%)	20 (31%)	6 (26%)	3 (18%)	0 (0%)
X	7 (8%)	8 (12%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
N klasifikace ¹⁾					
0	18 (21%)	13 (20%)	7 (30%)	3 (18%)	1 (9%)
1	25 (29%)	19 (29%)	4 (17%)	8 (47%)	6 (55%)
2	24 (28%)	18 (28%)	7 (30%)	4 (24%)	3 (27%)
X	19 (22%)	15 (23%)	5 (22%)	2 (12%)	1 (9%)
M klasifikace ¹⁾					
0	39 (45%)	12 (18%)	10 (43%)	11 (65%)	6 (55%)
1	45 (52%)	51 (78%)	13 (57%)	5 (29%)	5 (45%)
X	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)
Počet lokalizací metastáz ²⁾					
1	59 (69%)	37 (57%)	14 (61%)	9 (53%)	7 (64%)
2	20 (23%)	22 (34%)	9 (39%)	5 (29%)	4 (36%)
3	5 (6%)	3 (5%)	0 (0%)	3 (18%)	0 (0%)
4	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuvedeno	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lokalizace primárního nádoru					
Kolon	45 (52%)	42 (65%)	13 (57%)	11 (65%)	7 (64%)
Rectum	41 (48%)	23 (35%)	10 (43%)	6 (35%)	4 (36%)
Počet cyklů-medián (CHT + Avastin)	8 (1–20)	10 (1–18)	9 (2–22)	7 (4–19)	6 (5–6)

¹⁾TNM klasifikace v době diagnózy
²⁾V době zahájení léčby Avastinem

Medián sledování byl v našem souboru 9,7 měsíce. Nežádoucí účinky byly hodnoceny CTCAE (Common Terminology Criteria for Averse Events).

Statistická analýza

Celkové přežití pacientů a přežití bez známek progresu bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera. Srovnání přežití mezi více skupinami pacientů bylo provedeno Log Rank testem. Ostatní hodnocené parametry byly sumarizovány pomocí deskriptivních statistických metod.

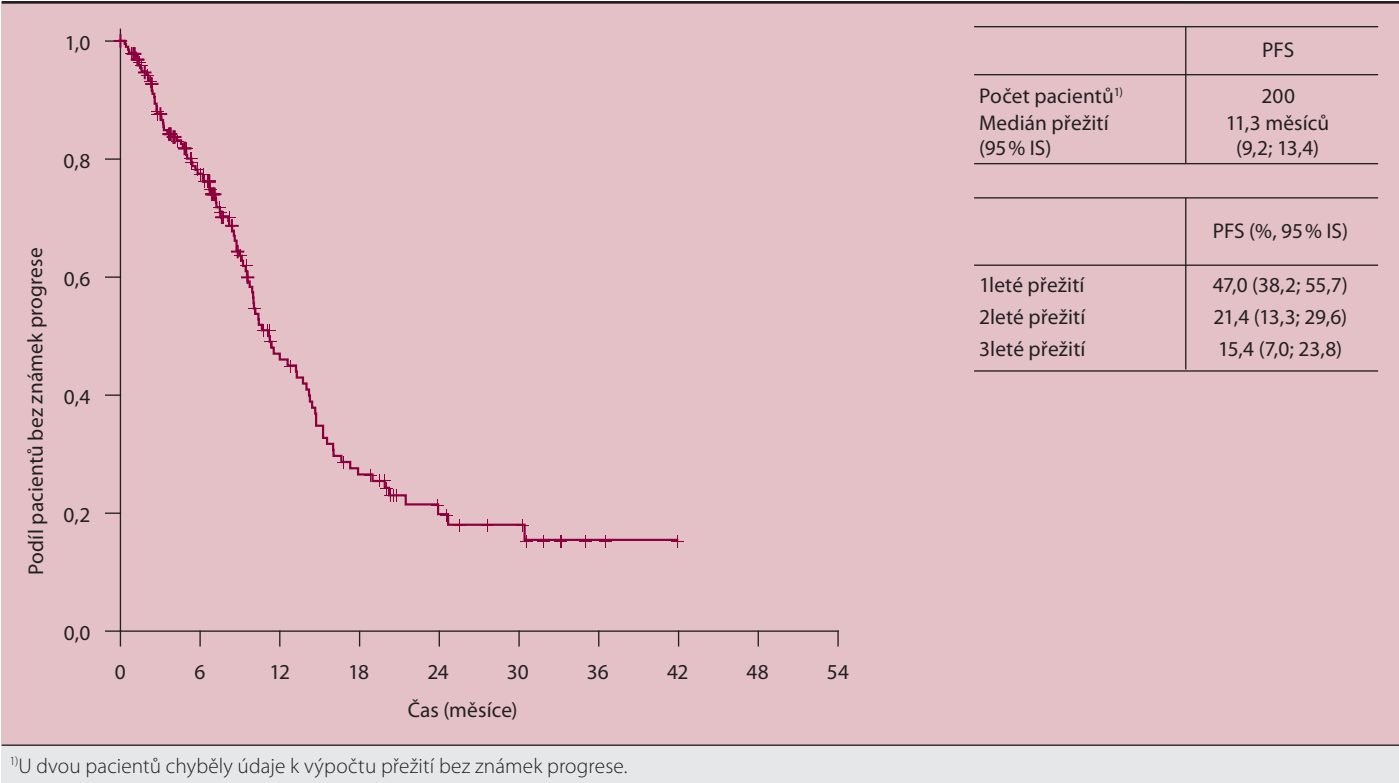
Výsledky
Soubor pacientů

Od roku 2005–2009 jsme léčili 202 pacientů s mediánem věku 60 let (21–76 let), 77,6 % pacientů bylo mladších 65 let. Stran pohlaví převažovali muži 58,9 % a téměř 60 % (58,9) pacientů bylo primárně ve IV. klinickém stadiu. Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 1.

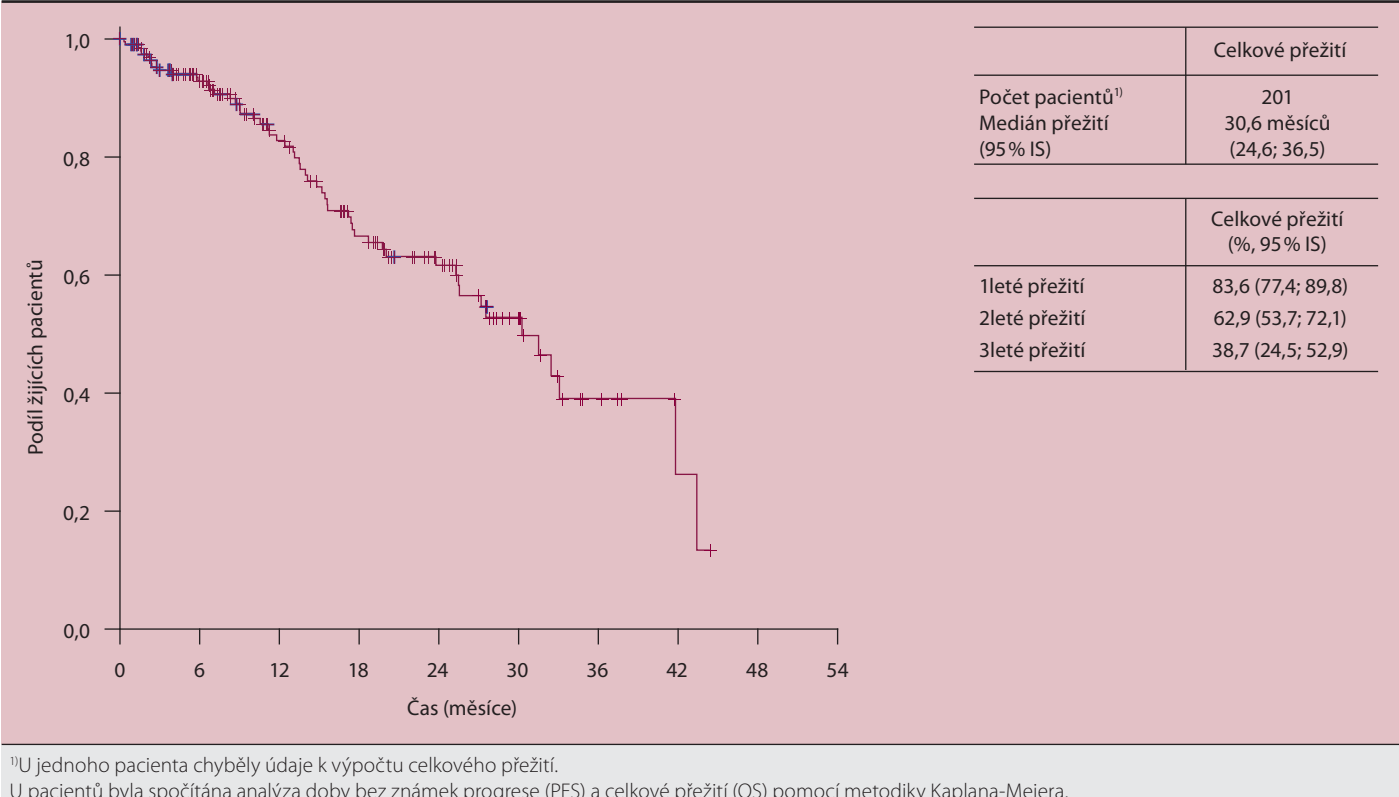
Účinnost

Medián sledování byl v našem souboru 9,7 měsíců. Kompletní remise jako nejlepší dosažená odpověď byla zaznamenána u 24 pacientů

Graf 1. Přežití bez známek progresse od data zahájení léčby Avastinem



Graf 2. Celkové přežití od data zahájení léčby Avastinem



(11,9%), parciální remise u 68 pacientů (33,7%), objektivní odpovědi tedy dosáhlo 92 pacientů (45,6%), stabilizace onemocnění 59 pacientů (29,2%), 17 pacientů (8,4%) zprogredovalo. Medián přežití bez známek progresse (PFS) jako primární cíl naší retrospektivní analýzy byl 11,3 měsíců, medián celkového přežití (OS) 30,6 měsíců (grafy 1, 2).

V našem souboru jsme dále hodnotili PFS v závislosti na mutaci KRAS. KRAS byl vyšetřen u 75 pacientů z celého souboru. Medián PFS pacientů s wild type (WT)/nemutovaným KRAS versus mutovaný KRAS byl 13,4, resp. 10,1 měsíce ($p = 0,697$), výsledek tedy nebyl statisticky významný, medián OS však byl 43,8

versus 27,5 měsíce pro WT versus mutovaný KRAS ($p = 0,015$) – zde se již jedná o výsledek statisticky významný.

Na základě předchozích publikovaných studií by mohla být hypertenze jedním z klinických faktorů predikce účinnosti bevacizumabu, proto byla předmětem analýzy i v naší retrospektivní

studii (6). Hodnotili jsme zhoršení premorbidní či nově vzniklou hypertenzi jakéhokoliv gradu. Výsledek v hodnocení PFS a OS ani v jednom případě nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,860, p = 0,769$). Naopak počet metastatických lokalizací prokázal statisticky významný vliv na PFS i OS v souhlasu s již publikovanými studiemi. Medián PFS 14,1 versus 9,7 měsíce, medián OS 32,8 versus 20,0 měsíce.

Tolerance

Průměrný počet aplikovaných cyklů byl 12,3 s mediánem 10 (1–37 cyklů), hodnoceno u 124 pacientů s ukončenou léčbou. Toleranci jsme hodnotili s ohledem na známé nežádoucí účinky Avastinu. Nežádoucí účinky chemoterapie nebyly předmětem tohoto hodnocení vzhledem k variabilitě aplikovaných režimů. Průměrná délka terapie Avastinem u pacientů s ukončenou léčbou ($n = 124$) byla 31,5 týdnů a mediánem 25,1 týdne (2–107,7 týdne). Důvodem ukončení terapie byla v 69 případech (34,2%) progresse onemocnění, v 11 případech (5,4%) plánovaná operace. Nežádoucí účinek Avastinu byl důvodem k ukončení léčby u 4% pacientů. Z 202 hodnocených pacientů u 29 (14,4%) byly zachyceny nežádoucí účinky. S nejvyšší incidencí se vyskytovala hypertenze – v 5,9%, dále pak tromboembolie ve 4% případů. U dvou pacientů došlo v souvislosti s výskytem tromboembolie k úmrtí (věk 58 a 70 let), u dalšího pacienta došlo k úmrtí na EAP, zde ale nebyla souvislost s Avastinem prokázána. Proteinurie, krvácení a perforace GIT se vyskytla u 0,5% pacientů. Podrobně viz tabulka 2. Ve skupině pacientů ve věku nad 65 let ($n = 45$) byl zachycen vyšší výskyt nežádoucích účinků 17,8% ($n = 8$) s tím rozdílem, že v této skupině byl zásadně vyšší počet tromboembolických komplikací 11,1% a výskyt proteinurie 4,4%.

Diskuze

Výsledky naší retrospektivní analýzy vlastního souboru jsou shodné s daty studií II. a III. fáze. PFS byl v souhlasu s již publikovanými studiemi 11,2 měsíce. Lepší výsledek mediánu celkového přežití OS 30,6 je pravděpodobně ovlivněn dvěma faktory, a to krátkým mediánem sledování 9,7M (jedná se o „mladý soubor“, v němž byla většina pacientů zařazena v roce 2009) a dále pak další léčbou, neboť většina pacientů pokračovala dalšími liniemi. Zatímco v rámci hodnocení PFS pacientů léčených kombinací s bevacizumabem nebyl KRAS signifikantním

Tabulka 2. Výskyt nežádoucích účinků při léčbě Avastinem ($n = 202$)

Nežádoucí účinek	Všichni pacienti		Pacienti nad 65 let	
	N	%	N	%
Počet pacientů	202	100,0%	45	100,0%
Počet pacientů s jakýmkoliv než. účinkem	47	23,3%	13	28,9%
Grade 3/4	17	8,4%	8	17,8%
Počet pacientů s než. účinkem související s Avastinem	25	12,4%	7	15,6%
Grade 3/4	6	3,0%	3	6,7%
Typ nežádoucího účinku související s Avastinem				
Hypertenze	12	5,9%	2	4,4%
Proteinurie	5	2,5%	2	4,4%
Žilní tromboembolie	5	2,5%	2	4,4%
Tromboembolie (nespecifikovaná)	2	1,0%	2	4,4%
Arteriální tromboembolie	1	0,5%	1	2,2%
Krvácení	1	0,5%	0	0,0%
Perforace GIT	1	0,5%	0	0,0%

prognostickým faktorem, v rámci hodnocení celkového přežití nabyl signifikantní významnosti pouze ve skupině pacientů s WT, tedy nemutovaným typem. Důvodem je následná terapie režimy s cetuximabem.

Hodnocení hypertenze nepotvrdilo její význam jako klinického prediktivního faktoru účinku bevacizumabu. Tento výsledek je však negativně ovlivněn retrospektivní analýzou, kdy jsme hypertenzi hodnotili zpětně na základě dokumentace jednotlivých pacientů. Současně i výskyt hypertenze jako nežádoucího účinku byl v celém souboru podhodnocen ve srovnání s publikovanými observačními studiemi – celkově 30% BEAT (7), 11% (gr 3/4) Hurowitz (5), 16% (gr. 3/4) Kabbinar (8). K relevantnímu hodnocení by tedy byla vhodnější prospektivní analýza. Spektrum ostatních zaznamenaných nežádoucích účinků je shodné s publikovanými studiemi včetně počtu tromboembolických komplikací ve skupině pacientů starších 65 let. Zde námi zaznamenaný výsledek 11,1% stejně jako v observační studii BEAT odpovídá incidenci aterosklerózy a ischemické choroby srdeční v této věkové skupině. Tento závažný nežádoucí účinek ve svém důsledku neovlivnil OS pacientů starších 65 let.

Závěrem lze konstatovat, že v současné době je terapie bevacizumabem teoreticky indikovaná téměř u všech pacientů s kolorektálním karcinomem léčených v první linii. I když jednoznačné prediktivní faktory pro odpověď na léčbu bevacizumabem dosud nebyly nalezeny, jejich hledání je výzkumnou prioritou vzhledem k vysoké finanční náročnosti antiangiogenní terapie.

Literatura

1. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. J Clin Oncol 2005; 23: 9441–9442.

2. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin- based chemotherapy as first line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; 26: 2013–2019.

3. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil, oxaliplatin, and leukovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study (E 3200). J Clin Oncol 2007; 25: 1539–1544.

4. Van Cutsem E, Lang I, D’Haens G, et al. KRAS status and efficacy in the CRYSTAL study: 1st-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFIRI with and without cetuximab. Ann Oncol 2008; 19(suppl 8): viii44 (abstract 710).

5. Hurowitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leukovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2335–2342.

6. Scartozzi M, Galizia E, Chiaroni S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. Ann of Oncol 2009; 20(2): 227–230.

7. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. Ann Oncol 2009; 20(11): 1842–1847.

8. Kabbinar Fairouz F, Hurwitz Herbert I, Yi Jing, et al. Addition of Bevacizumab to Fluorouracil-Based First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Cohorts of Older Patients From Two Randomized Clinical Trials. J Clin Oncol, 2009; 27(2): 199–205.

MUDr. Radka Obermannová
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
obermannova@mou.cz

Redakční rada časopisu
a společnost SOLEN
vyhlašují soutěž časopisu

Onkologie

o nejlepší práci publikovanou
v rubrice **sdělení z praxe** v roce 2010



Cena 30 000 Kč

POKYNY PRO AUTORY

Rozsah práce: maximálně 6 stran

Členění: souhrn, úvod, vlastní případ, diskuze, závěr, literatura.

Literatura: citace jsou očíslovány a uvedeny v pořadí, v němž se v textu poprvé objevily.

PŘÍKLADY CITACÍ:

1. Hanuš T. Dysfunkce dolních močových cest. In: Dvořáček J. a kol. Urologie. ISV Praha 1998: 1307–1333.
2. Hovorka J. Základní principy protizáchvatové léčby. Čes Slov Neurol Neurochir 1997; Suppl 12/98: 1–6.
3. Kolář J, Zídková H. Nárys kostní radiodiagnostiky. Praha: Avicenum 1986. 419 s.
4. Švestka J. Nová (atypická) antipsychotika 2. generace. Remedia 1999; 12 (9): 366–385.

PODMÍNKY SOUTĚŽE

1. Hlavní autor žije a pracuje v České republice.
2. Práce bude publikovaná v některém z čísel časopisu Onkologie v roce 2010.
3. Práce nebyla zveřejněna nebo nabídnuta k publikaci v jiném odborném časopisu.
4. Všechny práce procházejí před zveřejněním recenzním řízením.

PRÁCI ZAŠLETE

strouhalova@solen.cz
SOLEN, s. r. o.,
Lazická 297/51, 779 00 Olomouc
bližší informace: tel. 582 330 438

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma





Zkrácený souhrn údajů o přípravku

**BONEFOS koncentrát
pro přípravu infuzního roztoku**
BONEFOS 800 mg potahované tablety
BONEFOS 400 mg tvrdé tablety

Složení: 1 tableta (Bonefos 800 mg) odpovídá 800 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 tableta (Bonefos 400 mg) odpovídá 400 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 ml koncentrátu Bonefos odpovídá 60 mg dinatrii clodronas. **Indikace:** Tablety, tobolky: Léčba hyperkalcemie a osteolyzy způsobené maligním onemocněním. Koncentrát: Léčba hyperkalcemie způsobené maligním onemocněním. **Dávkování a způsob podávání:** Tablety, tobolky: Denní dávka 1600 mg se užívá jednou, nejlépe ráno nalačno. Jednu hodinu poté nepodávat jiné p.o. léky, nejíst a nepít (kromě čisté vody). Během léčby je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin. Neužívat spolu s mlékem, jídlem a léky obsahujícími kalcium a jiné bivalentní ionty. Tablety a tobolky nesmí být drceny a rozpuštěny. Pro léčbu hyperkalcemie způsobené malignitou se doporučuje i.v. klodronát. Při p.o. léčbě by měly být podávány vysoké zahajovací dávky 2400 až 3200 mg denně, které mohou postupně klesat až na 1600 mg denně. Je třeba opatrnosti u pacientů s renální insuficiencí. Koncentrát: i.v. infuze 300 mg klodronátu denně, minimálně 2 hodiny. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 dní. Alternativně jednorázová dávka 1500 mg po dobu 4 hodin. Před léčbou a během ní sledovat renální funkce, hladiny kalcia v séru, zajistit dostatečnou hydrataci. Dávku upravovat dle stupně renální insuficience. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Současná terapie jinými bisfosfonáty. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) zvážit preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby bisfosfonáty. Během léčby by neměly být prováděny invazivní zubní výkony. Pacienti s intolerancí galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Intravenózní podání dávky výrazně vyšší, než je doporučená dávka, může způsobit těžké poškození ledvin zejména tehdy, je-li rychlost infuze příliš vysoká. **Interakce:** Jiné bisfosfonáty, nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, estramustin fosfát, bivalentní ionty (antacida, přípravky železa). **Těhotenství a kojení:** Klodronát by se neměl podávat těhotným ženám s výjimkou, kdy terapeutické výhody převažují rizika, kojícím matkám se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nejsou známy. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté (>1/100 až <1/10) nežádoucí účinky patří: asymptomatická hypokalcemie, průjem, nevolnost, zvracení, zvýšení transamináz obvykle v rámci normálního rozmezí hodnot. V post-marketingových sledovacích byly hlášeny respirační, hrudní a mediastinální poruchy, poruchy ledvin a močových cest a poruchy pohybového systému a pojivové tkáně. **Předávkování:** po i.v. podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, hypokalcemie a poruchy funkce ledvin. Léčba by měla být symptomatická. Vždy je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální funkce a hladinu kalcia v séru. **Skladování:** Tablety: Při teplotě do 30 °C. Tobolky: Při teplotě do 25 °C. Koncentrát: Při teplotě do 30 °C. Chránit před mrazem. **Balení:** 60 potahovaných tablet, 100 tobolek. 1, 4, 5 ampulí o obsahu 25, 25, 5 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bayer Schering Pharma OY, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finsko. **Registrační číslo:** Tablety: 44/291/99-C, tobolky: 44/093/89-S/C, koncentrát: 44/094/89-S/C. **Datum registrace:** Koncentrát, tobolky: 9. 11. 1989. Tablety: 19. 5. 1999. **Datum poslední revize textu:** 23. 12. 2009.

Přípravek je dostupný na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Další informace získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Nexavar 200mg potahované tablety

Složení: Sorafenibum 200 mg (ve formě tosylátu) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2x denně p.o.). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu a krvácivé příhody. Sorafenib by neměli užívat pacienti s těžkým poškozením funkce jater. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů užívajících sorafenib. **Interakce:** Přípravky snižující aciditu, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, doxorubicin, irinotekan, docetaxel. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** O tom, že by přípravek Nexavar ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není zatím nic známo. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ byly průjem, vyrážka, alopecie a palmoplantární syndrom. Zaznamenané abnormality laboratorních testů: hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie, neutropenie, anémie a trombocytopenie. **Předávkování:** Není žádná specifická terapie, v případě potřeby je doporučeno zahájit standardní podpůrnou léčbu. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 112 (4x28) tablet v průhledných (PP/Aluminium) blistrech. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Datum registrace:** červen 2006. **Datum revize textu:** 15. 10. 2009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

ANDROCUR-50
ANDROCUR 100

Složení: Cyproteroni acetat 50 nebo 100 mg v 1 tabletě. **Indikace:** U muže: antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty, sexuální deviace*; u ženy: známky androgenizace*. **Dávkování a způsob podávání:** Karcinom prostaty: 1 tableta 2–3x denně. Známky androgenizace: 2 tablety denně. 1–2 tablety 2–3x denně. Kompletní dávkovací schémata naleznete v úplné příbalové informaci o přípravku. **Kontraindikace:** Jaterní onemocnění, žloutenka, nádory jater, kachektizující onemocnění (pokud není příčinou karcinom prostaty), těžké chronické deprese, tromboembolické onemocnění, těžký diabetes s cévními změnami, srpkovitá anémie, těhotenství, kojení, těhotenské opary, přecitlivělost na některou složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby je třeba pravidelně kontrolovat funkce jater, kůry nadledvin a počet červených krvinek. U diabetiků je nutný přísný lékařský dohled. **Interakce:** Mohou nastat s orálními antidiabetiky, inzulinem, ketokonazolem, itraconazolem, klotrimazolem, ritonavirem, rifampicinem, fenytoinem, statiny. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku je kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Léčba může negativně ovlivnit schopnost koncentrace. **Nežádoucí účinky:** U mužů: omezení mužské fertility (k obnově dojde po přerušení léčby), ojediněle zvětšení prsů (po vysazení zmizí); u žen: inhibice ovulace; při vysokých dávkách byly popsány poruchy jaterních funkcí, možné jsou změny tělesné hmotnosti. **Předávkování:** Přípravek lze hodnotit jako prakticky netoxický. Riziko akutní intoxikace se neočekává. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C, v původním obalu. **Balení:** 50 tablet po 100 mg, 20 nebo 50 tablet po 50 mg. **Datum registrace:** ANDROCUR-50: 29. 1. 1974, ANDROCUR 100: 1. 11. 2000. **Datum revize textu:** ANDROCUR-50, ANDROCUR 100: 26. 9. 2007. **Registrační číslo:** ANDROCUR-50: 34/151/73-C, ANDROCUR 100: 34/539/00-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657
www.bayerscheringpharma.cz