

## Κεφάλαιο 48

# Ανοσοτροποποιητικά αντινεοπλασματικά φάρμακα, αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, και αναστολείς του πρωτεοσωματίου

Γ. Πανάγος

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε σε νεότερα φάρμακα που έχουν χαρακτηρισθεί σαν «στοχευμένες θεραπείες». Κύριοι εκπρόσωποι της νεότερης αυτής κατηγορίας είναι οι πέντε αναστολείς της τυροσινικής κινάσης που ήδη κυκλοφορούν (ιματινίμπη, ερλοτινίμπη, σουνιτινίμπη, σοραφενίμπη, δασατινίμπη), ο αναστολέας του πρωτεοσωματίου (βορτεζομίμπη), και η «αναγεννημένη» θαλιδομίδη και η χημικά συγγενής της λεναλιδομίδη που κατατάσσονται σαν αντινεοπλασματικά φάρμακα που δρουν μέσω ανοσοτροποποίησης – ανοσοδιαμόρφωσης και αναστολής της αγγειογένεσης. Οι δύο αναστολείς της τυροσινικής κινάσης που βρίσκονται στην άμεση ή τελική προεγκριτική φάση δεν περιλαμβάνονται στο παρόν κεφάλαιο.

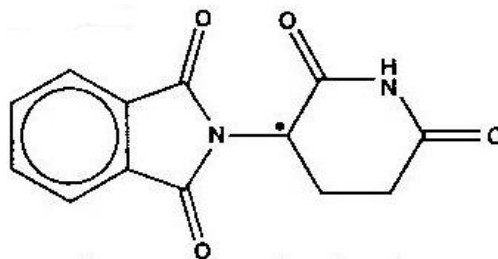
### ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΑΝΤΙ-ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

#### ΘΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

Συνώνυμα: -(N-phthalimido)glutarimide, Thalidomide, Thalomide, THALIX® Caps 50 mg, Caps 100 mg, Caps 200 mg

Η θαλιδομίδη είναι ανοσοτροποποιητικός παράγοντας δραστικός σε ποικίλους όγκους και δερματολογικές εκ-

δηλώσεις του λεπροσικού οζώδους ερυθήματος.



#### Μηχανισμός δράσης

Η θαλιδομίδη έχει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες αλλά ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως. Καταστέλλει την υπέρμετρο παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης-α (TNF-α) δια της επιταχύνσεως της αποδόμησης της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί το mRNA. Η αντιαγγειογενετική δράση της θαλιδομίδης σχετίζεται πιθανώς με την ικανότητά της να προκαλεί οξειδωτική βλάβη στο DNA που μεσολαβείται από ελεύθερες ρίζες και να αναστέλλει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και τον βασικό ινοβλαστικό αυξητικό παράγοντα-2 που κυρίως εμπλέκονται στην αγγειογένεση.

#### Φαρμακοκινητική

Μετά την από το στόμα χορήγηση μιάς δόσης θαλιδομίδης ο μέσος χρόνος ως την μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) ποικίλλει από 2,9 ως 5,6 ώρες πράγμα που σημαίνει ότι απορροφάται βραδέως από

τον γαστρεντερικό σωλήνα. Αν και η έκταση της απορρόφησης όπως μετράται με την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αυξάνεται αναλογικά με την δόση η μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) δεν αυξάνει αναλογικά.

Η μέση σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος για τα (+)-(R)- και (-)-(S)-κλάσματα της θαλιδομίδης είναι 55% και 66% αντίστοιχα. Η ακριβής μεταβολική οδός της στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή επί του παρόντος. Δεν φαίνεται να μεταβολίζεται στο ήπαρ σε αξιοσημείωτο βαθμό αλλά υφίσταται μη ενζυματική υδρόλυση στο πλάσμα σε πολλαπλούς μεταβολίτες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής μετά μία δόση ποικίλλει από 5 ως 7 ώρες και δεν μεταβάλλεται μετά από επανειλημμένες δόσεις. Η νεφρική κάθαρση της θαλιδομίδης είναι 1,15 ml/min και λιγότερο από το 0,7% της χορηγηθείσας δόσης αποβάλλεται ως αυτούσιο φάρμακο. Σε αρρώστους με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία ή κάτω των 18 ετών δεν έχουν γίνει φαρμακοκινητικές μελέτες.

#### *Κλινικές μελέτες*

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της θαλιδομίδης στο πρώιμο και το υποτροπιάζον πολλαπλούν μυέλωμα. Στην παρακολούθηση μελέτης φάσεως II σε αρρώστους με προχωρημένο και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα που πήραν μονοθεραπεία με θαλιδομίδα η συνολική επιβίωση ήταν 60% και το ελεύθερο υποτροπής (event free) ποσοστό στα δύο χρόνια ήταν 15%. Σε άλλη μελέτη με 84 χημειοανθεκτικούς αρρώστους με πολλαπλούν μυέλωμα η θαλιδομίδα προκάλεσε διαρκούσες απαντήσεις στο ένα τρίτο των αρρώστων. Μετά παρακολούθηση 12 μηνών η ελεύθερη υπο-

τροπής και η συνολική επιβίωση ήταν 22% και 58% αντίστοιχα. Η δοσολογία της θαλιδομίδης κυμαίνονταν από 200 mg (αρχική δόση) μέχρι το μέγιστο των 800 mg ημερησίως. Η μερική ύφεση χαρακτηριζόταν από μείωση κατά 50% ή περισσότερο της μονοκλωνικής πρωτεΐνης του ορού και η διάρκεια των υφέσεων κυμάνθηκε από 2 μήνες μέχρι και πλέον του έτους.

#### *Ενδείξεις*

Η θαλιδομίδα ενδείκνυται πρωταρχικά για την θεραπεία των δερματικών εκδηλώσεων του σοβαρού και μετρίως σοβαρού λεπροσικού οζώδους ερυθήματος και για την θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος.

Η θαλιδομίδα έχει χαρακτηριστεί σαν «ορφανό φάρμακο» για την θεραπεία ή την πρόληψη της ανθεκτικής χρονίας νόσου μοσχεύματος κατά του ξενιστού (graft versus host disease), του δισκοειδούς ερυθηματώδους λύκου, του συνδρόμου Αδαμαντιάδη-Behcet, και για την θεραπεία των ανθεκτικών και καταστροφικών στοματοφαρυγγικών εξελκώσεων σε αρρώστους με AIDS.

Είναι επίσης δυνητικά χρήσιμη στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού, του σαρκώματος Kaposi και του γλοιοβλαστώματος.

#### *Ειδικές προφυλάξεις*

Η θαλιδομίδα είναι γνωστό τερατογόνο φάρμακο και αντενδείκνυται σε εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που βρίσκονται σε παραγωγική φάση της ζωής τους με σεξουαλική δραστηριότητα και δεν χρησιμοποιούν δύο μεθόδους αντισύλληψης. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για κίνδυνο εμφάνισης τερατογένεσης στο έμβρυο από το σπέρμα άρρενος ασθενούς που λαμβάνει θαλιδομίδα. Δεν υπάρχουν πληροφορίες περί του αν η θαλιδομίδα εκκρίνεται στο γάλα.

#### *Αντενδείξεις*

Γνωστή υπερευαισθησία στη θαλιδομίδα,

κύηση, γαλουχία.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες*

*Τερατογένεση:* Η σημαντικότερη τοξικότητα που σχετίζεται με την λήψη της θαλιδομίδης είναι η τερατογένεση. Ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρών διαμαρτών περί την διάπλαση, κύρια φωκομελίας ή ενδομητρίου θανάτου, είναι εξαιρετικά υψηλός κατά την κρίσιμη περίοδο της κύησης (από την 35<sup>η</sup> ως την 50<sup>η</sup> ημέρα από την τελευταία έμμηνο ρύση). Με έκθεση στην θαλιδομίδη έχουν αναφερθεί ανωμαλίες των άκρων, των οφθαλμών, της καρδιάς, των νεφρών, του έξω ωτός, του Κ.Ν.Σ., του ουρογεννητικού συστήματος, καθώς και οισοφαγική και δωδεκαδακτυλική ατρησία.

*Περιφερική νευροπάθεια:* Η περιφερική νευροπάθεια είναι από τις συχνότερες (10-50%) και δυνητικά βαρύτερες παρενέργειες της θαλιδομίδης. Συνήθως εμφανίζεται μετά από χρόνια χρήση επί αρκετούς μήνες και χαρακτηρίζεται ως περιφερική αξονοπάθεια κατά την οποία προσβάλλονται κατά προτίμηση οι μεγάλης διαμέτρου και μακροί κινητικοί και αισθητικοί νευράξονες των κάτω και άνω άκρων. Η εκφύλιση επεκτείνεται κεντρικά προς τα σώματα των νευρικών κυττάρων.

Η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, επώδυνες παραισθησίες των χεριών και των ποδιών, περιφερική υπαισθησία, κεντρομελική αδυναμία των κάτω άκρων, ελαφρο τρόμο θέσεως, κράμπες των κνημών, κατάργηση των αντανακλαστικών του αχιλίου τένοντα, εύθραυστα νύχια, και ερυθρότητα των παλαμών. Οι μεγαλύτεροι άρρωστοι (>60) εμφανίζουν ευκολότερα νευροπάθεια σχετιζόμενη με

την λήψη θαλιδομίδης.

*Καταστολή:* Υπνηλία και ζάλη εμφανίζονται συχνότερα με δόσεις 200 – 400 mg ημερησίως παρ' ότι με μικρότερες δόσεις. Σε αρρώστους που έχουν προσβληθεί από AIDS η θαλιδομίδη προκαλεί νωθρότητα, ζάλη, λήθαργο, και διαταραχές της διάθεσης στο 33% ως το 100% των αρρώστων. Σε αρκετές μελέτες η συχνότητα της υπνηλίας ήταν 37,5%. Η χορήγηση της θαλιδομίδης το απόγευμα ή το βράδυ μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης ληθάργου ή υπνηλίας. Σε αρρώστους που απαιτούνται μεγάλες δόσεις, η δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 100 ή 200 mg ανά 4 ως 7 ημέρες καθότι με την πάροδο του χρόνου συνήθως εμφανίζεται ανοχή στην κατασταλτική της δράση.

*Γαστρεντερική τοξικότητα:* Σε 3% ως 30% των αρρώστων εμφανίζεται δυσκοιλιότητα. Μπορεί να προκαλέσει ναυτία, εμέτους, και ξηροστομία.

*Δερματολογική τοξικότητα:* Στο 10% περίπου των περιπτώσεων εμφανίζονται ξηροδερμία, αλωπεκία, κνησμός, και κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα. Η εμφάνιση εξανθήματος μπορεί να συνοδεύεται από εωσινοφιλία.

*Αιματολογική τοξικότητα:* Λευκοπενία ή ουδετεροπενία έχει ανακοινωθεί ότι μπορεί να εμφανισθεί μετά χορήγηση θαλιδομίδης. Η συχνότητα εμφάνισής της είναι λιγότερο από 1% αλλά σε αρρώστους με AIDS είναι υψηλότερη.

*Λοιπά:* Η θαλιδομίδη έχει αναφερθεί ότι σπάνια μπορεί να προκαλέσει σπασμούς, βραδυκαρδία, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμόλυση, ταχυκαρδία, υπόταση και αντιδράσεις υπεραισθησίας.

*Υπέρβαση δοσολογίας:* Δεν έχουν αναφερθεί θάνατοι σχετιζόμενοι με την λήψη θαλιδομίδης σε δόσεις μέχρι 14,4 gr.

*Αλληλεπιδράσεις*

Η θαλιδομίδη προάγει την κατασταλτική

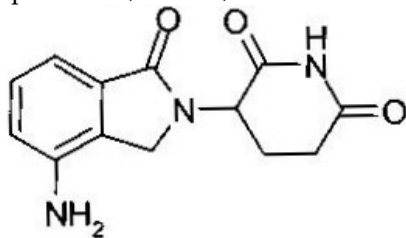
δράση των βαρβιτουρικών, της αλκοόλης, της χλωροπρομαζίνης, και της ρεζερπίνης.

#### Τρόπος χορήγησης

Χορηγείται από το στόμα σε δόση από 100 ως 400 mg ημερησίως. Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με την αποτελεσματικότητα και την εμφάνιση παρενεργειών. Η χορήγησή της εγκρίνεται από το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του Ε.Ο.Φ. μετά από αίτηση – γνωμάτευση του υπεύθυνου θεράποντος γιατρού (αιματολόγου ή παθολόγου-ογκολόγου) και δήλωση συγκατάθεσης του ασθενούς. Για την διακίνησή του τηρείται αυστηρά το ειδικό Πρόγραμμα Παρακολούθησης της Ασφάλειας (Risk Management Plan) (Εγκύκλιος Ε.Ο.Φ. 55800/6-10-2004). Διατίθεται μόνον από τα φαρμακεία νοσοκομείων του Ε.Σ.Υ.

### ΛΕΝΑΛΙΔΟΜΙΔΗ

Συνώνυμα: 3-4' aminoisoindoline-1'-one)-1-piperidine-2,6-dione, REVLIMID®



Η λεναλιδομίδη είναι ανοσοτροποποιητικός παράγοντας ανάλογος της θαλιδομίδης με δυνητικά ισχυρότερη δραστηριότητα ως προς την ενεργοποίηση ανοσοτροποποιητικών δράσεων και την αναστολή της αγγειογένεσης. Σε μελέτες *in vitro* συγκρίθηκαν η δραστηριότητα και η ισχύς της λεναλιδομίδης και της θαλιδομίδης και εξετάστηκαν οι επιδράσεις τους στην παραγωγή κυτοκινών και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του πολλαπλού μυελώ-

ματος. Στις μελέτες αυτές η λεναλιδομίδη διαπιστώθηκε να είναι 50 έως 2000 φορές ισχυρότερη από τη θαλιδομίδη<sup>9,10</sup>. Η αντινεοπλασματική της δραστηριότητα έχει μελετηθεί στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, το πολλαπλό μυέλωμα και το κακόηθες μελάνωμα.

#### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της λεναλιδομίδης δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Η λεναλιδομίδη έχει αντινεοπλασματικές, ανοσοδιαμορφωτικές, και αντιαγγειογενετικές ιδιότητες. Παρακωλύει την έκκριση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και αυξάνει την έκκριση αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών από τα μονοκύτταρα κύτταρα του περιφερικού αίματος. Αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε ποικίλο βαθμό (IC50s) σε αρκετές κυτταρικές σειρές. Από τις κυτταρικές σειρές που ελέγχθηκαν, η λεναλιδομίδη ήταν αποτελεσματική σε 5 σειρές αναστέλλοντας την αύξηση των κυττάρων Namalwa (κυτταρική σειρά από Β λεμφοκύτταρα με κατάργηση ενός των χρωμοσωμάτων 5) αλλά ήταν πολύ λιγότερο δραστήρια στην αναστολή της ανάπτυξης των κυττάρων KG-1 (κυτταρική σειρά από ανθρώπινα μυελοβλαστικά κύτταρα με κατάργηση ενός των χρωμοσωμάτων 5) και άλλες κυτταρικές σειρές δίχως κατάργηση του χρωμοσώματος 5. Η λεναλιδομίδη αναστέλλει την αύξηση κυττάρων πολλαπλού μυελώματος από αρρώστους, όπως επίσης και των κυττάρων MM.1S (κυτταρική σειρά από ανθρώπινα κύτταρα πολλαπλού μυελώματος). Η λεναλιδομίδη αναστέλλει την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) *in vitro* αλλά όχι και της COX-1.

#### Φαρμακοκινητική

**Απορρόφηση:** Η λεναλιδομίδη, σε υγιείς εθελοντές, απορροφάται ταχέως μετά από χορήγηση από το στόμα, με τη μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος να εμφανίζεται

μεταξύ 0,625 και 1,5 ωρών μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου. Η συγχορήγηση με τροφή δεν επηρεάζει τον βαθμό της απορρόφησης (AUC) αλλά μειώνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) κατά 36%. Η φαρμακοκινητική κατανομή της λεναλιδομίδης είναι γραμμική. Η  $C_{max}$  και η AUC αυξάνουν αναλογικά με την αύξηση της δόσης. Οι πολλαπλές δόσεις στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα δεν οδηγούν σε αθροιστική συσσώρευση του φαρμάκου.

Σε ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα εμφανίστηκε μεταξύ 0,5 και 4,0 ωρών μετά από τη δόση, τόσο κατά την ημέρα 1 όσο και κατά την ημέρα 28. Η AUC και η  $C_{max}$  αυξήθηκαν αναλογικά με τη δόση, μετά από μία ή πολλαπλές δόσεις. Η έκθεση (AUC) σε ασθενείς με πολλαπλούν μύελωμα ήταν κατά 57% υψηλότερη σε σχέση με τους υγιείς άντρες εθελοντές.

**Κατανομή:** Η *in vitro* δέσμευση της (<sup>14</sup>C)-λεναλιδομίδης σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 30%.

**Μεταβολισμός και απέκκριση:** Το προφίλ μεταβολισμού της λεναλιδομίδης στον άνθρωπο δεν έχει μελετηθεί. Σε υγιείς εθελοντές, περίπου τα 2/3 της λεναλιδομίδης απομακρύνονται αμετάβλητα μέσω απέκκρισης από τα ούρα. Η διαδικασία υπερβαίνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και επομένως είναι ενεργός σε μερικό ή πλήρη βαθμό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την απομάκρυνση είναι περίπου οι 3 ώρες.

**Ειδικοί πληθυσμοί:** *Αρρωστοί με νεφρική ανεπάρκεια.* Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της λεναλιδομίδης σε αρρώστους με ΜΔΣ με νεφρική ανεπάρκεια. Σε αρρώστους με πολλα-

πλούν μύελωμα και ήπια νεφρική δυσλειτουργία η AUC της λεναλιδομίδης ήταν κατά 56% μεγαλύτερη απ' ό,τι στους αρρώστους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. *Αρρωστοί με ηπατική ανεπάρκεια.* Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική της λεναλιδομίδης σε αρρώστους με ηπατική δυσλειτουργία. *Ηλικία.* Η επίδραση της ηλικίας στην φαρμακοκινητική της λεναλιδομίδης δεν έχει μελετηθεί. *Φύλο.* Η επίδραση του φύλου στην φαρμακοκινητική της λεναλιδομίδης δεν έχει μελετηθεί.

### **Κλινικές μελέτες**

*Κλινική εμπειρία με τη λεναλιδομίδα στο υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλούν μύελωμα*

Μια μελέτη φάσης I κατέδειξε τη μυελοκαταστολή ως δοσοπεριοριστική τοξικότητα της από του στόματος χορηγούμενης λεναλιδομίδης, προσδιόρισε ως μέγιστη ανεκτή δόση τα 25 mg ημερησίως και κατέδειξε μείωση της παραγωγής των παραπρωτεϊνών κατά 50% στο 20% των ατόμων που έλαβαν το φάρμακο<sup>11</sup>. Τα προκαταρκτικά δεδομένα φάσης II μελέτης έδειξαν ότι το διαλλείπον πρόγραμμα χορήγησης βελτιώνει την κατασταλτική δράση της από του στόματος χορηγούμενης λεναλιδομίδης επί του μυελού<sup>12</sup>.

Δύο βασικές (pivotal) μελέτες φάσης III για την «ειδική αξιολόγηση θεραπείας» (Special Protocol Assessment - SPA), η MM-009 και η MM-010, διενεργήθηκαν για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λεναλιδομίδης σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη, σε σύγκριση με το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου και δεξαμεθαζόνης, σε πάσχοντες από υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλούν μύελωμα που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία.

Η MM-009, μια μελέτη φάσης III, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με ει-

κονικό φάρμακο, ενέταξε 354 άτομα από 47 κλινικά κέντρα της Βορείου Αμερικής. Τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν 170 άτομα τα οποία είχαν τυχαιοποιηθεί ώστε να λάβουν λεναλιδομίδη σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και 171 άτομα τα οποία είχαν τυχαιοποιηθεί να λάβουν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη. Η διάμεση τιμή της ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 64 έτη για το σκέλος της λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης σε σύγκριση με τα 62 έτη για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης. Μια ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων διενήργησε την προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση και προσδιόρισε ότι η μελέτη υπερέβη ξεκάθαρα τον προκαθορισμένο κανόνα διακοπής αναφορικά με την αποτελεσματικότητα, δηλαδή την τιμή του  $p < 0,0015$  για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, που ήταν ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της ενδιάμεσης ανάλυσης, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα στις 31 Μαρτίου 2005 έδειχναν:

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου με τη λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη στις 60,1 εβδομάδες, σε σύγκριση με αντίστοιχη διάμεση τιμή 20,7 εβδομάδων για το εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη ( $p < 0,0001$ ). Το ποσοστό της βέλτιστης ανταπόκρισης (Best response rate) με τη λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη ήταν 61,2% σε σύγκριση με το 22,8% για το συνδυασμό εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στη λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη ήταν 26,5% σε σύγκριση με 4,1% για το εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη.

Η MM-010, μια μελέτη φάσης III, δι-

πλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, ενέταξε 351 άτομα από 50 κλινικά κέντρα διεθνώς. Τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν 176 άτομα που τυχαιοποιήθηκαν στον συνδυασμό λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης και 175 που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη. Η διάμεση τιμή ηλικίας ήταν τα 63 έτη για το σκέλος της λεναλιδομίδης/δεξαμεθαζόνης, σε σύγκριση με τα 64 έτη για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου/δεξαμεθαζόνης. Μια ανεξάρτητη επιτροπή παρακολούθησης δεδομένων διενήργησε την προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση και προσδιόρισε ότι η μελέτη υπερέβη ξεκάθαρα τον προκαθορισμένο κανόνα διακοπής αναφορικά με την αποτελεσματικότητα, δηλαδή την τιμή του  $p < 0,0015$  για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, που ήταν ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της ενδιάμεσης ανάλυσης, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα στις 31 Μαρτίου 2005 έδειχναν:

Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου με τη λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη στις 53,4 εβδομάδες, σε σύγκριση με αντίστοιχη διάμεση τιμή 20,6 εβδομάδων για το εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη ( $p < 0,0001$ ). Το ποσοστό της βέλτιστης ανταπόκρισης (Best response rate) με τη λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη ήταν 58,0% σε σύγκριση με το 21,7% του συνδυασμού εικονικού φάρμακο/δεξαμεθαζόνη. Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης στη λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη ήταν 13,6% σε σύγκριση με 4,0% για το εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη.

*Κλινική εμπειρία με τη λεναλιδομίδη σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) με κυτταρογενετική ανωμαλία απώλειας στο 5q (del5q)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λεναλιδομίδης ελέγχθηκε σε αρρώ-

στους με εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία σε χαμηλού ή μέσου κινδύνου ΜΔΣ με μεμονωμένη 5q (q31-33) ή συνδυασμένη κυτταρογενετική ανωμαλία σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως ή 10 mg άπξ ημερησίως επί 21 ημέρες κάθε 28 ημέρες σε ανοιχτή πολυκεντρική μελέτη φάσης II (μελέτη MDS-003). Επί τοξικότητας η δόση μειωνόταν σε 5 mg ημερησίως ή 5 mg ανά διήμερο ή και περαιτέρω καθυστερήσεις δόσεων. Στη μελέτη αυτή στρατολογήθηκαν 148 άρρωστοι. Η εξάρτηση από τις μεταγγίσεις καθορίστηκε ως η ανάγκη να έχουν λάβει  $\geq 2$  μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών τις τελευταίες 8 εβδομάδες πριν την είσοδο στη μελέτη. Τα κριτήρια εισόδου περιελάμβαναν ουδετερόφιλα  $\geq 500/\text{mm}^3$ , αιμοπετάλια  $\geq 50,000/\text{mm}^3$ , κρεατινίνη ορού  $\leq 2,5 \text{ mg/dL}$ , και χολερυθρίνη  $\leq 2,0 \text{ mg/dL}$ . Η χορήγηση αυξητικού παράγοντα της λευκής σειράς επιτρεπόταν σε ουδετεροπενικό πυρετό.

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται παρακάτω:

1. Απεξάρτηση από τις μεταγγίσεις επιτεύχθη στα 2/ (66%) των ασθενών.
2. Η διάμεση αύξηση στην τιμή της αιμοσφαιρίνης (Hb) ήταν 5,3 g/dl.
3. Η καλύτερη ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μονήρη χρωμοσωμική ανωμαλία απώλειας 5q[31], αλλά ανταποκρίθηκαν και ασθενείς με πιο σύνθετους καρυότυπους. Η ιστολογία του μυελού των οστών επανήλθε στο φυσιολογικό περίπου στο 1/3 των ασθενών.
5. Η θνησιμότητα που πιθανώς σχετιζόταν με το φάρμακο ήταν περίπου 1%.
6. Κυτταρογενετική ανταπόκριση επιτεύχθη περίπου στα 3/4 (75%) των ασθενών.

7. Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση επιτεύχθη στο 50% των ασθενών.

#### *Ενδείξεις*

Η χορήγηση της λεναλιδομίδης ενδείκνυται στο υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό πολλαπλούν μυέλωμα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και την εξαρτώμενη από μεταγγίσεις αναιμία που οφείλεται σε χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο που συνοδεύεται από κυτταρογενετική ανωμαλία απώλειας στο 5q (del5q).

#### *Ειδικές προφυλάξεις*

**Κυτταροπενίες:** Γενική αίματος θα πρέπει να γίνεται κάθε 2 εβδομάδες για τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας με λεναλιδομίδα και ακολούθως μηνιαίως, ώστε να γίνει αντιληπτή έγκαιρα η ενδεχόμενη εμφάνιση κυτταροπενίας.

**Θρομβοεμβολικά επεισόδια:** Ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (DVT). Στη μελέτη MM-009 (N=341) DVT εμφανίστηκε στο 14,1% των συμμετεχόντων στο σκέλος θεραπείας με λεναλιδομίδα/δεξαμεθαζόνη σε σύγκριση με 3,5% στο σκέλος εικονικό φάρμακο/δεξαμεθαζόνη.

**Πρόληψη της έκθεσης εμβρύων στη λεναλιδομίδα:** Δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος για τα έμβρυα και επομένως, οι γυναίκες ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν λεναλιδομίδα. Μόνο οι γυναίκες που επιβεβαιωμένα θεωρούνται στείρες μπορούν να αποκλειστούν από τα πρόσθετα μέτρα πρόληψης του κινδύνου για την πρόληψη της έκθεσης εμβρύων στη λεναλιδομίδα. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη ταυτόχρονα και συνεχώς για 1 μήνα

πριν από τη θεραπεία, κατά τη διάρκεια της, κατά τη διάρκεια διακοπών της δόσης και για 1 μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας με λεναλιδομίδη. Θα πρέπει να έχουν δύο αρνητικές εξετάσεις κύησης πριν από την πρώτη λήψη λεναλιδομιδής. Η πρώτη εξέταση θα πρέπει να διενεργηθεί εντός 10-14 ημερών και η δεύτερη εντός 24 ωρών πριν τη συνταγογράφηση της λεναλιδομιδής. Η εξέταση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες, καθώς και 4 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Δεν είναι γνωστό εάν η λεναλιδομίδη απεκκρίνεται στο σπέρμα. Επομένως, οι άντρες που λαμβάνουν λεναλιδομίδη θα πρέπει πάντα να χρησιμοποιούν προφυλακτικό τύπου latex σε κάθε σεξουαλική επαφή με γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης. Δεν είναι γνωστό εάν η λεναλιδομίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένου ότι πολλά φάρμακα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα δεν συνιστάται η χορήγηση της λεναλιδομιδής στην περίοδο της γαλουχίας.

#### *Αντενδείξεις*

Υπερευαισθησία στη λεναλιδομίδη ή σε οποιοδήποτε από τα υπόλοιπα έκδοχα του σκευάσματος, εγκυμοσύνη, γαλουχία.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

*Αιματολογικές:* Αναιμία 24,3% (βαθμού 3/4 8,4%), ουδετεροπενία 27,7% (βαθμού 3/4 21,2%), θρομβοπενία 17,1% (βαθμού 3/4 10,2%). εμπύρετη ουδετεροπενία (25-28%).

*Γενικά συμπτώματα:* Κόπωση 38,4% (βαθμού 3/4 6,1%), αδυναμία 23,4% (βαθμού 3/4 4,0%), πυρετός 23,1% (βαθμού 3/4 1,2%), περιφερικό οίδημα 21,1%, μείωση σωματικού βάρους 18,2%, θάμβος οράσεως 14,7%, μυϊκές κράμπες

30,1%, μυϊκή αδυναμία 5,2%.

*Γαστρεντερικά:* Δυσκοιλιότητα 38,7% (βαθμού 3/4 2,0%), διάρροια 29,2% (βαθμού 3/4 2,3%), ναυτία 22%, έμετοι 10,1%, δυσπεψία 13,9%, ανορεξία 13,6%.

*Καρδιολογικά:* κολπική μαρμαρυγή 2,9% (βαθμού 3/4).

*Νευρολογικά:* Αϋπνία 32,1%, Κεφαλαλγία 21,4%, Ζάλη 20,8%, Τρόμος 19,7%, Δυσγευσία 13,3%, Παραίσθησία 11,6%, Κατάθλιψη 2,6% (βαθμού 3/4).

*Αγγειακές διαταραχές:* Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση 7,8% (βαθμού 3/4 6,9%), πνευμονική εμβολή 3,2%(βαθμού 3/4).

*Πόνος:* Αρθραλγίες 10,4%.

*Αναπνευστικό:* Βήχας 14,5%, δύσπνοια 20,2% (βαθμού 3/4 2,6%), πνευμονία 6,4% (βαθμού 3/4).

*Δερματολογικά:* Εξάνθημα 15,9%.

#### *Αλληλεπιδράσεις*

Τα αποτελέσματα από μη-κλινικές και in vitro μελέτες μεταβολισμού στον άνθρωπο δείχνουν ότι η λεναλιδομίδη δεν μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 και δεν το αναστέλλει ούτε το επάγει, γεγονός που υποδεικνύει ότι η λεναλιδομίδη στον άνθρωπο δεν είναι πιθανό να προκαλέσει ή να υποστεί μεταβολική φαρμακευτική αντίδραση ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που βασίζονται μεταβολικά στο P450.

*Βαρφαρίνη:* Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων λεναλιδομιδής των 10 mg δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης της R- και S-βαρφαρίνης. Η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 25 mg βαρφαρίνης δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ολικής λεναλιδομιδής. Οι αναμενόμενες μεταβολές στις εργαστηριακές μετρήσεις του PT και του INR παρατηρήθηκαν μετά τη χορήγηση βαρφαρίνης, αλλά οι μεταβολές αυτές δεν επηρεάστηκαν από την ταυτόχρονη χορήγηση λεναλιδομιδής.



*Διγοξίνη:* Όταν συγχορηγήθηκε διγοξίνη με τη λεναλιδομίδη, η AUC της διγοξίνης δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Ωστόσο, η C<sub>max</sub> της διγοξίνης αυξήθηκε κατά 14%. Συστήνεται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα, σύμφωνα και με την κλινική κρίση και βάσει της καθιερωμένης κλινικής πρακτικής σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο, κατά τη διάρκεια χορήγησης της λεναλιδομίδης.

*Δοσολογία - Τρόπος χορήγησης*

*Υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό πολλαπλούν μύελωμα:*

Η δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε στις βασικές κλινικές μελέτες MM-009 και MM-010 για το υποτροπιάζον/ανθεκτικό πολλαπλό μύελωμα, οι οποίες περιγράφονται παραπάνω, ήταν:

Λεναλιδομίδη, 25 mg ημερησίως από του στόματος, από την ημέρα 1 έως την ημέρα 21 ενός κύκλου 28 ημερών, και

Δεξαμεθαζόνη από του στόματος σε δόση 40 mg ημερησίως, τις ημέρες 1 έως 4, 9 έως 12, και 17 έως 20 για τους πρώτους 4 κύκλους και ακολούθως τις ημέρες 1 έως 4 για τους επόμενους κύκλους.

Η λεναλιδομίδη θα πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με συνοδεία νερού. Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 12 ώρες από τότε που χάθηκε μια δόση, ο ασθενής μπορεί να τη λάβει. Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει τη δόση αλλά θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση κατά την κανονική της ώρα την επόμενη μέρα.

*Προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρ-*

*κεια της θεραπείας*

Εάν η μόνη μορφή τοξικότητας για την οποία απαιτείται μείωση της δόσης είναι η ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4, τότε το πρώτο βήμα μείωσης της δόσης είναι το δοσολογικό επίπεδο 1. Για όλες τις άλλες μορφές τοξικότητας που απαιτούν μείωση της δόσης, το πρώτο βήμα μείωσης είναι το δοσολογικό επίπεδο 2 (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Επίπεδα μείωσης της δόσης λεναλιδομίδης ανάλογα με την τοξικότητα στο πολλαπλούν μύελωμα.

|                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| Δόση έναρξης                   | 25 mg x 21 ημ./ 28 ημ.          |
| Επίπεδο 1 (μόνο ουδετεροπενία) | 25 mg x 21 ημ./ 28 ημ. με G-CSF |
| Επίπεδο 2                      | 15 mg x 21 ημ./ 28 ημ.          |
| Επίπεδο 3                      | 10 mg x 21 ημ./ 28 ημ.          |
| Επίπεδο 4                      | 5 mg x 21 ημ./ 28 ημ.           |

Σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν το δοσολογικό επίπεδο 4 η λεναλιδομίδη θα πρέπει να διακόπτεται.

*Δοσολογία και τρόπος χορήγησης σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο με κυτταρογενετική ανωμαλία απώλειας στο 5q (del5q)*

Οι δοσολογίες που υιοθετήθηκαν κατά την κλινική μελέτη φάσης 2 MDS-003, σε ασθενείς με ΜΔΣ χαμηλού ή μετρίου 1 κινδύνου και απώλεια στο 5q, ήταν τα 10 mg ημερησίως κάθε μέρα ή τα 10 mg ημερησίως για 21 ημέρες. Η λεναλιδομίδη θα πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με συνοδεία νερού.

Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 12 ώρες από τότε που χάθηκε μια δόση, ο ασθενής μπορεί να τη λάβει. Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει τη δόση αλλά θα πρέπει να λάβει την επόμενη δόση κατά την κανονική της ώρα την επόμενη μέρα. Επί εμφάνισης τοξικότητας οι δόσεις μειώ-

νονται σύμφωνα με τον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Επίπεδα μείωσης της δόσης λεναλιδομίδης στο μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ανάλογα με την τοξικότητα.

|              |                             |
|--------------|-----------------------------|
| Δόση έναρξης | 10 mg ημερησίως             |
| Επίπεδο 1    | 5 mg ημερησίως              |
| Επίπεδο 2    | 5 mg ανά 2 ημέρες           |
| Επίπεδο 3    | 5 mg δύο φορές την εβδομάδα |
| Επίπεδο 4    | Διακοπή                     |

Η φορήγησή της εγκρίνεται από το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του Ε.Ο.Φ. μετά από αίτηση – γνωμάτευση του υπεύθυνου θεράποντος γιατρού (αιματολόγου ή παθολόγου-ογκολόγου) και δήλωση συγκατάθεσης του ασθενούς. Για την διακίνησή του τηρείται αυστηρά το ειδικό Πρόγραμμα Παρακολούθησης της Ασφάλειας (Risk Management Plan) με την διαδικασία που ισχύει και για την θαλιδομίδα. Διατίθεται μόνον από τα φαρμακεία νοσοκομείων του Ε.Σ.Υ.

## ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

### ΙΜΑΤΙΝΙΜΠΗ

*Συνώνυμα:* Gleevec, GLIVEC® Caps 50 mg, Caps 100 mg, Caps 400 mg.

Η ιματινίμπη είναι αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης.

*Μηχανισμός δράσης*

Η ιματινίμπη είναι αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης ο οποίος αναστέλλει αποτελεσματικά τη χρωμοσωμική μετατόπιση της κινάσης της τυροσίνης σε κυτταρικά επίπεδα *in vitro* και *in vivo*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές σειρές θετικές για χρωμοσωμική μετατόπιση, όπως επίσης σε

φρέσκα λευχαιμικά κύτταρα ασθενών με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας και ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

*In vivo* δείχνει μοναδική αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε μοντέλα ζώων που έχουν ενοφθαλμισθεί με κύτταρα όγκων θετικά σε χρωμοσωμική μετατόπιση. Η ιματινίμπη είναι επίσης αναστολέας του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), PDGF-R και για τον προγονικό κυτταρικό παράγοντα (SCF) για c-kit και αναστέλλει τις επαγόμενες από τον PDGF και SCF κυτταρικές διαδικασίες.

*In vitro*, η ιματινίμπη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κύτταρα γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (GIST), που εκφράζει μετάλλαξη ενεργοποιημένη από το kit. Στην παθογένεση της MDS/MPD, HES/CEL και DFSP, έχει εμπλακεί η συνεχής ενεργοποίηση του υποδοχέα PDGF ή των πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης του Abl ως αποτέλεσμα της σύντηξης με διαφορετικές συνεργατικές πρωτεΐνες ή της συνεχούς παραγωγής PDGF. Η ιματινίμπη αναστέλλει τη διαδικασία μεταγωγής σήματος και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από την απορρυθμισμένη δράση της κινάσης των PDGFR και Abl.

*Φαρμακοκινητική*

Η φαρμακοκινητική της ιματινίμπης έχει εκτιμηθεί σε ένα εύρος δόσεων από 25 έως 1.000 mg. Τα προφίλ της φαρμακοκινητικής της στο πλάσμα αναλύθηκαν είτε την 1<sup>η</sup> ημέρα, είτε την 7<sup>η</sup> ημέρα είτε την 28<sup>η</sup> ημέρα, όπου μέχρι τότε στις συγκεντρώσεις του πλάσματος είχε επιτευχθεί σταθερή κατάσταση.

*Απορρόφηση*

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα για

την σύνθεση του καψακίου είναι 98%. Η διακύμανση της AUC της ιματινίμπης στο πλάσμα ήταν υψηλή μεταξύ των ασθενών μετά από μία από του στόματος δόση. Όταν χορηγείται με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος το ποσοστό της απορρόφησής της ήταν ελάχιστα μειωμένο (11% μείωση στη  $C_{max}$  και επιμήκυνση του  $t_{max}$  κατά 1,5 ώρα) με μια μικρή μείωση στην AUC (7,4%) συγκρινόμενη με καταστάσεις νηστείας. Δεν έχει διερευνηθεί το αποτέλεσμα προηγούμενης επέμβασης στο γαστρεντερικό σύστημα στην απορρόφησή της.

#### Κατανομή

Σε κλινικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις της ιματινίμπης, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 95% στο επίπεδο των *in vitro* πειραμάτων, κύρια με την λευκωματίνη και την άλφα-οξυγλυκοπρωτεΐνη και με μικρή σύνδεση με την λιποπρωτεΐνη.

#### Μεταβολισμός

Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης στον άνθρωπο είναι το παράγωγο N-διμεθυλιωμένη πιπεραζίνη, το οποίο δείχνει την ίδια αποτελεσματικότητα με το γονικό φάρμακο. Η AUC του πλάσματος γι' αυτόν τον μεταβολίτη βρέθηκε να είναι μόνο το 16% της AUC για την ιματινίμπη. Η πρωτεΐνη του πλάσματος που δεσμεύεται από τον N-διμεθυλιωμένο μεταβολίτη είναι παρόμοια με αυτήν του γονικού φαρμάκου. Η ιματινίμπη και ο N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης μαζί, ευθύνοντο για περίπου 65% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας (AUC (0-48h)). Η υπόλοιπη κυκλοφορούσα ραδιενέργεια απελευθεύεται από αριθμό δευτερευόντων μεταβολιτών. Τα *in vitro* αποτελέσμα-

τα έδειξαν ότι το CYP3A4 ήταν το πιο σημαντικό ένζυμο του ανθρώπινου P450 που καταλύει τη βιομετατροπή της ιματινίμπης. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (ακεταμινοφαΐνη, ασυκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC<sub>50</sub> 50μM) και η φλουκοναζόλη (IC<sub>50</sub> 118μM) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού της ιματινίμπης που μπορεί να έχει κλινική σημασία.

Η ιματινίμπη εμφανίσθηκε *in vitro* να είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των υποστρωμάτων δεικτών για το CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4/5. Οι τιμές  $K_i$  στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα ήταν 27, 7,5 και 7,9 μmol/L, αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ιματινίμπης σε ασθενείς ήταν 2-4 μmol/L, επομένως μια αναστολή του μεταβολισμού του CYP2D6 και/ή του ενδιάμεσου CYP3A4/5 των συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι πιθανή.

Η ιματινίμπη δεν παρεμβαίνει στη βιομετατροπή της 5-φθοριοουρακίλης αλλά αναστέλλει τον μεταβολισμό της πακλιταξέλης ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C8 ( $K_i=34,7$  μM). Αυτή η τιμή  $K_i$  είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα της ιματινίμπης στους ασθενείς, επομένως δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με τη συγχορήγηση είτε της 5-φθοριοουρακίλης ή πακλιταξέλης και ιματινίμπης.

#### Απέκκριση

Βάσει της ανεύρεσης του συστατικού (ων) μετά από μία από του στόματος δόση σεσημασμένης με <sup>14</sup>C-ιματινίμπης, 81% περίπου της δόσης ανευρέθη εντός 7 ημερών στα κόπρανα (68% της δόσης) και στα ούρα (13% της δόσης). Η αμετάβλητη ιματινίμπη

υπολογίσθηκε στο 25% της δόσης (5% στα ούρα, 20% στα κόπρανα).

#### *Φαρμακοκινητική στο πλάσμα*

Μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο  $t_{1/2}$  ήταν περίπου 18 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η άπαξ ημερησίως δοσολογία είναι η κατάλληλη. Η αύξηση στη μέση AUC με αυξανόμενη δόση ήταν γραμμική και δόσοεξαρτώμενη στο φάσμα δόσεων από 25–1.000 mg ιματινίμπης μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε αλλαγή στην κινητική της ιματινίμπης σε επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η συσσώρευση ήταν 1,5–2,5 φορές σε σταθερή κατάσταση, όταν η δοσολογηση ήταν άπαξ ημερησίως.

#### *Φαρμακοκινητική σε ασθενείς με GIST*

Σε ασθενείς με GIST η έκθεση σε σταθερή κατάσταση ήταν 1,5 φορές υψηλότερη απ' αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ, για την ίδια δοσολογία (400mg ημερησίως). Με βάση τις προκαταρκτικές φαρμακοκινητικές αναλύσεις σε πληθυσμό ασθενών με GIST, τρεις μεταβλητές (λευκωματίνη, λευκοκύτταρα και χολερυθρίνη) βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη φαρμακοκινητική της ιματινίμπης. Οι μειωμένες τιμές της λευκωματίνης προκάλεσαν μειωμένη κάθαρση (CL/f) και τα υψηλότερα επίπεδα των λευκοκυττάρων οδήγησαν σε μείωση του κλάσματος CL/f. Εντούτοις αυτές οι συσχετίσεις δεν είναι επαρκώς καταφανείς για να δικαιολογήσουν ρύθμιση της δόσης. Σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων ενδέχεται να συνοδεύεται με ηπατική ανεπάρκεια και μειωμένο μεταβολισμό.

#### *Φαρμακοκινητική στον πληθυσμό*

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσε-

ων στον πληθυσμό ασθενών με ΧΜΛ, υπήρξε μια μικρή επίδραση της ηλικίας στον όγκο κατανομής (12% αύξηση σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών). Η αλλαγή αυτή δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η επίδραση του σωματικού βάρους στην κάθαρση της ιματινίμπης είναι τέτοια ώστε για ένα ασθενή που ζυγίζει 50 kg η μέση κάθαρση αναμένεται να είναι 8,5 l/h, ενώ για ένα ασθενή που ζυγίζει 100 kg θα αυξηθεί στα 11,8 l/h. Οι αλλαγές αυτές δεν θεωρούνται αρκετές ώστε να δικαιολογούν την ρύθμιση της δόσης με βάση τα kg του σωματικού βάρους.

#### *Φαρμακοκινητική στα παιδιά*

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς η ιματινίμπη απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς τόσο σε μελέτες φάσης I όσο και σε μελέτες φάσης II. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 360mg/m<sup>2</sup>/ημέρα στα παιδιά επετεύχθη παρόμοια έκθεση, όπως με τις δόσεις 400mg και 600mg αντίστοιχα, σε ενήλικες ασθενείς. Η σύγκριση της AUC (0-24) την ημέρα 8 και την ημέρα 1 σε δόση 340mg/m<sup>2</sup>/ημέρα αποκάλυψε άθροιση κατά 1,7 φορές του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα.

#### *Οργανική λειτουργική ανεπάρκεια*

Η ιματινίμπη και οι μεταβολίτες της δεν απεκκρίνονται σε σημαντικό βαθμό μέσω του νεφρού. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται να έχουν μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα απ' ότι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αύξηση είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές που αντιστοιχεί σε 1,5 φορά αύξηση στο πλάσμα της AGP με την οποία η ιματινίμπη δεσμεύεται ισχυρά.

Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου είναι πιθανόν παρόμοια μεταξύ ασθενών με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

επειδή η νεφρική απέκκριση αντιπροσωπεύει μόνο μια ήσσονος σημασίας οδό αποβολής της. Αν και τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης έδειξαν ότι υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, η διάμεση έκθεση στην ιματινίμπη δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

#### *Ενδείξεις*

Η ιματινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση: α) ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) θετική (Ph+) για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (bcr-abl), για τους οποίους η μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής, β) ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ (Ph+) σε χρόνια φάση μετά από αποτυχία σε θεραπεία με ιντερφερόνη-άλφα ή σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση, γ) ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ΟΛΛ) μαζί με χημειοθεραπεία, δ) ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ ως μονοθεραπεία, ε) ενηλίκων ασθενών με μυελοδυσπλαστικές/ μυελοϋπερπλαστικές νόσους (MDS/MPD) που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR), στ) ενηλίκων ασθενών με σοβαρό υπερωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL) με ή χωρίς PDGFR και/ή και/ή ιματινίμπης στην έκβαση της μεταμόσχευσης

του μυελού των οστών δεν έχει διευκρινισθεί.

Η ιματινίμπη ενδείκνυται επίσης για τη θεραπευτική αντιμετώπιση: α) ενηλίκων ασθενών με Kit (CD 117) θετικό ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό κακόηθες γαστρεντερικό στρωματικό όγκο (GIST), β) ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο, προέχον δερματοϊνόςάρκωμα (DFSP), και γ) ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και/ή μεταστατικό DFSP που δεν είναι κατάλληλοι για εγχείριση.

Στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς η αποτελεσματικότητα της ιματινίμπης βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ΧΜΛ, στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης σε Ph+ΟΛΛ, και MDS/MPD, στα αιματολογικά ποσοστά ανταπόκρισης σε HES/CEL και στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με GIST και DFSP. Η εμπειρία με ιματινίμπη σε ασθενείς με MDS/MPD που χετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR είναι πολύ περιορισμένη. Εκτός από τη νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάση της ΧΜΛ, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση για αυτές τις νόσους.

#### *Ειδικές προφυλάξεις*

Η ταυτόχρονη χρήση της ιματινίμπης και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώνει σημαντικά την έκθεση στην ιματινίμπη και πιθανά να αυξάνεται ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι' αυτόν το λόγο η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και ιματινίμπη θα πρέπει ν'

αποφεύγεται.

*Αντενδείξεις*

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση κατατάσσονται παρακάτω, ανάλογα με τη κατηγορία του συστήματος οργάνου και τη συχνότητα: Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές (>10%), συχνές (>1% και ≤10%), σπάνιες (>0,1% και ≤1%), και πολύ σπάνιες (≤0,1%).  
*Δερματολογικές:* Πολύ συχνά ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία. Συχνά εμπύρετος ουδετεροπενία. Σπάνια πανκυτταροπενία.

*Γαστρεντερικές:* Πολύ συχνά ναυτία, έμετοι, διάρροια, δυσπεψία. Συχνά ανορεξία, δυσκοιλιότητα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, μετεωρισμός, αύξηση ηπατικών ενζύμων. Σπάνια ξηροστομία, παγκρεατίτις, γαστροορραγία, ασκίτις, ίκτερος. Πολύ σπάνια ειλεός, εκκολπωματίτιδα, κολίτιδα, διάτρηση στομάχου ή εντέρου, ηπατική ανεπάρκεια.

*Καρδιολογικές:* Σπάνια ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα. Πολύ σπάνια περικαρδίτις, καρδιακός επιπωματισμός, θρομβοεμβολικά επεισόδια.

*Αναπνευστικές:* Συχνά δύσπνοια. Πολύ σπάνια πνευμονική ίνωση, διάμεση πνευμονίτις.

*Νευρολογικές:* Πολύ συχνά κεφαλαλγία. Συχνά ζάλη, αιϋπνία, παραισθησίες, διαταραχές γεύσης. Σπάνια περιφερική νευροπάθεια, υπαισθησία, νυσταγμός, διαταραχές μνήμης, ημικρανία, αίσθημα ψύχους στα άκρα, κα-

τάθλιψη.

*Δερματολογικές:* Συχνά οίδημα προσώπου, οίδημα βλεφάρων, κνίδωση, ερύθημα, ξηροδερμία, αλωπεκία, νυχτερινές εφιδρώσεις. Σπάνια πορφύρα, χειλίτιδα, απολεπιστική δερματίτις, ψωρίαση, υπέρχρωση δέρματος, φωτοευαίσθησία. Πολύ σπάνια σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet).

*Γενικά:* Πολύ συχνά κόπωση. Συχνά πυρετός, ρίγη, αδυναμία, δακρύρροια, θάμβος όρασης, επιπεφυκίτις. Σπάνια κακουχία, ξηροφθαλμία, υπόσφραγμα, ίλιγγος, εμβοές ώτων, γυναικομαστία, μητρορραγία, σεξουαλική δυσλειτουργία. Πολύ σπάνια οίδημα ωχράς κηλίδος, αιμοραγία αμφιβληστροειδούς ή υαλοειδούς, γλαύκωμα.

*Αλληλεπιδράσεις*

Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ιματινίμπης στο πλάσμα:

Ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4 του κυττοχρώματος P450 (π.χ. κετοконаζόλη, ιντρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη) μπορεί να μειώσουν το μεταβολισμό και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της ιματινίμπης. Όταν η ιματινίμπη συγχορηγήθηκε με μία εφ' άπαξ δόση κετοконаζόλης (γνωστού αναστολέα του CYP3A4) παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην έκθεση (η μέση  $C_{max}$  και η AUC της ιματινίμπης ανήλθε στο 26% και το 40% αντίστοιχα) σε υγιείς εθελοντές.

Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις της ιματινίμπης στο πλάσμα:

Ουσίες που είναι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό και να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της ιματινίμπης στο πλάσμα. Συγχορηγούμενα φάρμακα που επάγουν

το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη) μπορεί να μειώσουν σημαντικά την έκθεση στην ιματινίμη, αυξάνοντας πιθανά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Προηγούμενη θεραπεία με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης, 600mg ημερησίως, ακολουθούμενη από μια εφ' άπαξ δόση 400 mg ιματινίμης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της  $C_{max}$  και της AUC κατά τουλάχιστον 54% και 74% των αντιστοιχών τιμών χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Η ταυτόχρονη χρήση της ριφαμπικίνης ή άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και της ιματινίμης θα πρέπει ν' αποφεύγεται.

*Δραστικές ουσίες που η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλεται από την ιματινίμη:*

Η ιματινίμη αυξάνει τη μέση  $C_{max}$  και την AUC της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2 έως και 3,5 φορές υποδεικνύοντας αναστολή του CYP3A4 από την ιματινίμη. Για τον λόγο αυτό συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται η ιματινίμη με υποστώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κυκλοσπορίνη ή πιμοζίδη). Η ιματινίμη μπορεί ν' αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. τριαζολοβενζοδιαζεπίνες, αποκλειστές των δι-αύλων του διϋδροπυριδινικού ασβεστίου, ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, π.χ. στατίνες κλπ).

Επειδή η βαρφαρίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP2C9, οι ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτικά θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ή κλασσική ηπαρίνη.

### *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από πεπειραμένο ιατρό στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και κακοήθη σαρκώματα.

Η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να χορηγείται από το στόμα με το γεύμα και ένα μεγάλο ποτήρι νερό για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος γαστρεντερικών ερεθισμών. Οι μικρότερες των 600 mg δόσεις χορηγούνται άπαξ ημερησίως. Οι μεγαλύτερες δόσεις χορηγούνται διηρημένες.

### *Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες*

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμης είναι 400 mg/ημέρα για ασθενείς σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Για ασθενείς σε επιταχυνόμενη φάση και σε βλαστική κρίση η συνιστώμενη δόση είναι 600 mg/ημέρα. Η θεραπευτική αγωγή συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Επί αποτυχίας να επιτευχθεί ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες θεραπευτικής αγωγής, εξέλιξης της νόσου, αποτυχίας να επιτευχθεί κυταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, ή απώλεια προηγούμενης επίτευξης αιματολογικής ανταπόκρισης και/ή κυταρογενετικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες η δόση αυξάνεται από 400mg σε 600mg ή σε 800 mg.

### *Δοσολογία για ΧΜΛ σε παιδιά*

Η δοσολογία σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση είναι 340 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 800 mg). Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 570 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως επί εξέλιξη της νόσου, αποτυχίας κλπ όπως στους ενήλικες.

### *Δοσολογία για Ph+ ΟΛΛ*

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμης είναι 600 mg/ημέρα σε συνδυασμό με χη-

μειοθεραπεία κατά τη φάση εφόδου, στις φάσεις εδραίωσης και συντήρησης της χημειοθεραπείας σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Rh+ ΟΑΛ. Η διάρκεια της θεραπείας με ιματινίμη μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επιλεγέν θεραπευτικό πρόγραμμα. Οι μεγαλύτερες σε χρόνο εκθέσεις στην ιματινίμη έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα..

#### *Δοσολογία για MDS/MPD*

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμης είναι 400 mg/ημέρα για ασθενείς με MDS/MPD έως την εξέλιξη της νόσου.

#### *Δοσολογία για HES/CEL*

Η συνιστώμενη δοσολογία της ιματινίμης είναι 100 mg/ημέρα για ασθενείς με HES/CEL. Επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία η δόση αυξάνεται μέχρι 400 mg.

#### *Δοσολογία για GIST*

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμης είναι 400 mg/ημέρα για ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό κακόηθες GIST. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο συνιστάται αύξηση της δόσης σε 600 mg ή σε 800 mg. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι προόδου της νόσου.

#### *Δοσολογία για DFSP*

Η συνιστώμενη δόση της ιματινίμης είναι 800 mg/ημέρα για ασθενείς με DFSP.

## **ΕΡΛΟΤΙΝΙΜΠΗ**

*Συνώνυμα:* TARCEVA® Tabl. 25 mg, Tabl. 100 mg, Tabl. 150 mg.

Η ερλοτινίμη είναι αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα/υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 1.

#### *Μηχανισμός δράσης*

Η ερλοτινίμη αναστέλλει ισχυρώς

την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση του EGFR, και σε προκλινικά μοντέλα η αναστολή της φωσφοτυροσίνης του EGFR έχει ως αποτέλεσμα τη στάση και/ή τον θάνατο των κυττάρων.

#### *Φαρμακοκινητική*

##### *Απορρόφηση:*

Τα μέγιστα επίπεδα της ερλοτινίμης στο πλάσμα επιτυγχάνονται 4 περίπου ώρες μετά την από στόμα χορήγησή της. Σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές υπολογίστηκε η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ως 59%. Η έκθεση μετά μία από στόμα δόση ενδέχεται να αυξηθεί με την τροφή.

##### *Κατανομή*

Η ερλοτινίμη έχει έναν μέσο φαινομενικό όγκο κατανομής 232 λίτρα. Σε μελέτη με 4 ασθενείς (3 με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και 1 με καρκίνο του λάρυγγα) οι οποίοι λάμβαναν από στόμα ερλοτινίμη σε ημερήσια δόση 150 mg η μέση συγκέντρωση στον όγκο (δείγματα από χειρουργικές εκτομές) την ημέρα 9 της θεραπείας ήταν 1,185 ng/gr ιστού. Η τιμή αυτή αντιστοιχούσε σε συνολική μέση τιμή στο 63% (εύρος 5-161%) των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Οι κύριοι ενεργοί μεταβολίτες βρισκόνταν στον όγκο σε συγκεντρώσεις με μέση τιμή 160 ng/gr ιστού, που αντιστοιχούσε σε συνολική μέση τιμή στο 113% (εύρος 88-130%) των μέγιστων συγκεντρώσεων που παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι περίπου 95%. Η ερλοτινίμη συνδέεται με την αλβουμίνη και την άλφα-1 οξύγλυκοπρωτεΐνη (alpha-1 acid glycoprotein, AAG).

##### *Μεταβολισμός*

Η ερλοτινίμη μεταβολίζεται στο ήπαρ από τα ηπατικά κυτοχρώματα σε ανθρώπους, κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρό-



τερο βαθμό από το CYP1A2. Ο εξω-πατικός μεταβολισμός από το CYP3A4 στο έντερο, από το CYP1A1 στον πνεύμονα και από το 1B1 στον ιστό του όγκου ενδεχομένως συνεισφέρουν στη μεταβολική κάθαρση της ερλοτινίμπης. Έχουν ταυτοποιηθεί τρεις κύριες μεταβολικές οδοί: 1) Ο-απομεθυλίωση κάθε πλευρικής αλυσίδας ή και των δύο, η οποία ακολουθείται από οξειδωση στα καρβοξυλικά οξέα, 2) οξειδωση του ακετυλενικού τμήματος, η οποία ακολουθείται από υδρόλυση προς το αρυλκαρβοξυλικό οξύ και 3) αρωματική υδροξυλίωση του φαινυλ-ακετυλενικού τμήματος. Οι κύριοι μεταβολίτες της ερλοτινίμπης OSI-420 και OSI-413, οι οποίοι παράγονται από Ο-απομεθυλίωση κάθε πλευρικής αλυσίδας, έχουν συγκρίσιμη ισχύ με την ερλοτινίμπη σε προκλινικές *in vitro* μετρήσεις και σε *in vivo* μοντέλα όγκων. Βρίσκονται στο πλάσμα σε επίπεδα τα οποία είναι <10% της ερλοτινίμπης και παρουσιάζουν παρόμοια φαρμακοκινητική με την ερλοτινίμπη.

#### *Αποβολή*

Η ερλοτινίμπη αποβάλλεται κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών με τα κόπρανα (>90%), ενώ η νεφρική απέκκριση πραγματοποιείται μόνο για ένα μικρό ποσοστό (περίπου 9%) μίας από το στόμα δόσης. Ποσοστό μικρότερο του 2% της από το στόμα χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται ως μητρική ουσία. Φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού 591 ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με ερλοτινίμπη έδειξε μέση φαινομενική κάθαρση 4,47l/ώρα με διάμεσο χρόνο ημιζωής 36,2 ώρες. Ως εκτούτου, ο χρόνος έως την επίτευξη συγκεντρώσεων στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση θα αναμε-

νόταν να είναι περίπου 7-8 ημέρες.

#### *Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες πληθυσμού*

Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν παρατηρήθηκε κλινικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προβλεπόμενης φαινομενικής κάθαρσης και της ηλικίας των ασθενών, του σωματικού βάρους, του φύλου και της εθνικότητας.

Οι παράγοντες που συσχετίστηκαν με τη φαρμακοκινητική της ερλοτινίμπης ήταν η συνολική χολερυθρίνη στον ορό, η άλφα-1 οξύγλυκοπρωτεΐνη (AAG) και το κάπνισμα. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της συνολικής χολερυθρίνης στον ορό και της άλφα-1 οξύγλυκοπρωτεΐνης (AAG) συσχετίστηκαν με μειωμένη κάθαρση της ερλοτινίμπης αλλά η κλινική τους σημασία δεν είναι σαφής. Οι καπνιστές είχαν αυξημένο ποσοστό κάθαρσης της ερλοτινίμπης και πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια λήψης ερλοτινίμπης. Η σύγχρονη χορήγηση οπιοειδούς φάνηκε να αυξάνει την έκθεση σε ποσοστό περίπου 11%. Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε παιδιατρικούς ή ηλικιωμένους ασθενείς.

#### *Ενδείξεις*

Η ερλοτινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα μετά από αποτυχία ενός τουλάχιστον προηγούμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος. Δεν έχει καταδειχθεί όφελος επιβίωσης ή άλλες κλινικά σημαντικές επιδράσεις από την αγωγή σε ασθενείς με EGFR-αρνητικούς όγκους.

#### *Ειδικές προφυλάξεις*

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμπης, ενώ ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα. Οι καπνιστές πρέπει να καθοδηγούνται να διακόψουν το κάπνισμα, κα-

θώς, σε αντίθετη περίπτωση, οι συγκεντρώσεις της ερλοτινίμπης στο πλάσμα θα μπορούσαν να μειωθούν.

Τα δισκία ερλοτινίμπης περιέχουν λακτόζη και δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης.

Η ερλοτινίμπη χαρακτηρίζεται από μείωση της διαλυτότητας σε pH μεγαλύτερο του 5. Δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση των αντιόξινων, των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων και των ανταγωνιστών H<sub>2</sub> στην απορρόφηση της ερλοτινίμπης, αλλά η απορρόφηση ενδέχεται να δυσχεραίνεται, οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα.

Η ερλοτινίμπη ήταν αρνητική σε συμβατικές μελέτες γενετοξικότητας. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης.

#### *Αντενδείξεις*

Σοβαρή υπερευαισθησία στην ερλοτινίμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Δυσανεξία στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Το εξάνθημα (75%) και η διάρροια (54%) είναι οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περισσότερες ήταν βαθμού 1/2 σε σοβαρότητα και αντιμετωπίσιμες χωρίς παρέμβαση. Σε ποσοστό 9% και 6% αντίστοιχα το εξάνθημα και η διάρροια ήταν βαθμού 3/4, και 6% και 1% των ασθενών αντίστοιχα διέκοψαν τη θεραπεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη του εξανθήματος ήταν 8 ημέρες και ως την έναρξη της διάρροιας 12 ημέρες.

*Γαστρεντερικό:* Διάρροια 54% (6% βαθμού 3, 1% βαθμού 4), ναυτία 33% (3% βαθμού 3), έμετοι 23% (2% βαθμού 3), στοματίτιδα 17%, κοιλιακό άλγος 11% (2% βαθμού 3).

*Δέρμα:* Εξάνθημα 75% (8% βαθμού 3), κνησμός 13%, ξηροδερμία 12%. Μετά από ακτινοβολία με ακτίνες UV παρατηρήθηκε ήπια φωτοτοξική δερματική αντίδραση.

*Οργανικά συμπτώματα:* Κόπωση 52% (14% βαθμού 3, 4% βαθμού 4), ανορεξία 52% (8% βαθμού 3, 1% βαθμού 4), λοίμωξη 24% (4% βαθμού 3), επιπεφυκίτιδα 12%, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα 12%.

*Αναπνευστικό:* Βήχας 33% (4% βαθμού 3), δύσπνοια 41% (17% βαθμού 3, 11% βαθμού 4).

#### *Αλληλεπιδράσεις*

Η ερλοτινίμπη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP1A1 και μέτριος αναστολέας των CYP3A4 και CYP2C8, καθώς και ισχυρός αναστολέας της γλυκουρονιδίωσης από UGT1A1 in vitro. Η αναστολή της γλυκουρονιδίωσης μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του UGT1A1 και η κάθαρσή τους γίνεται αποκλειστικά μέσω αυτής της οδού. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα έκφρασης του UGT1A1 ή γενετικές διαταραχές γλυκουρονιδίωσης (π.χ. νόσος Gilbert) ενδέχεται να καταδείξουν υψηλές συγκεντρώσεις χολερυθρίνης στον ορό. Ισχυροί αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 μειώνουν τον μεταβολισμό της ερλοτινίμπης και αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χρήση με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στην ερλοτινίμπη (86% της AUC και 69% της C<sub>max</sub>). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνδυάζεται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 όπως τα αντιμυκητιασικά που ανήκουν στις αζόλες

(κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοκοναζόλη), τους αναστολείς πρωτεάσης, την ερυθρομυκίνη ή την κλαριθρομυκίνη. Ισχυροί επαγωγείς της δραστικότητας του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βαρβιτουρικά) μειώνουν τη διάμεση AUC της ερλοτινίμης σε ποσοστό 69% οπότε ενδέχεται να μειωθεί η αποτελεσματικότητά της. Σε συγχορήγηση με βαρφαρίνη ή άλλα κουμαρινικά ο χρόνος προθρομβίνης αυξάνεται δυσανάλογα και μπορεί να εκδηλωθεί αιμορραγία. Η συγχορήγηση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αυξάνει τον χρόνο προθρομβίνης.

#### *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση ερλοτινίμης είναι 150 mg που λαμβάνονται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το φαγητό. Όταν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης, μειώστε ανά 50 mg. Η ταυτόχρονη χρήση υποστρωμάτων και τροποποιητών του CYP3A4 μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί. Δεν συνιστάται η χρήση της σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία ενώ δεν φαίνεται να χρειάζεται προσαρμογή των δόσεων σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν μελέτες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ερλοτινίμης σε έγκυες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν η ερλοτινίμη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι εφάπαξ από το στό-

μα δόσεις έως 1.000 mg ερλοτινίμης σε υγιή άτομα και έως 1.600 mg σε καρκινοπαθείς ασθενείς, ήταν ανεκτές. Επαναλαμβανόμενες δόσεις των 200 mg δύο φορές ημερησίως σε υγιή άτομα δεν ήταν καλώς ανεκτές.

#### **ΣΟΥΝΙΤΙΝΙΜΠΗ**

*Συνώνυμα:* SUTENT® Caps. 12,5 mg, Caps. 25 mg, Caps. 50 mg

Η σουνιτινίμη είναι αντινεοπλασματικός παράγοντας που δρα μέσω αναστολής της τυροσινικής κινάσης.

#### *Μηχανισμός δράσης*

Η σουνιτινίμη αναστέλλει πολλαπλούς υποδοχείς με δράση τυροσινικής κινάσης (RTK) που εμπλέκονται στην αύξηση του όγκου, την παθολογική αγγειογένεση και την μεταστατική εξέλιξη της νόσου. Η σουνιτινίμη προσδιορίστηκε ως αναστολέας των υποδοχέων του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGFR $\alpha$  και PDGFR $\beta$ ), των υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR1, VEGFR2 και VEGFR3), του υποδοχέα του παράγοντα αρχέγονων κυττάρων (KIT), της ομοιάζουσας μετο Fms τυροσινικής κινάσης-3 (FLT3), του υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF-1R) και του υποδοχέα νευρογλοιακού νευροτροφικού παράγοντα (RET). Ο κύριος μεταβολίτης παρυσιάζει παρόμοια δραστικότητα σε σύγκριση με την σουνιτινίμη σε βιοχημικούς και κυτταρικούς ποσοτικούς προσδιορισμούς.

#### *Φαρμακοκινητική*

Η φαρμακοκινητική της σουνιτινίμης εκτιμήθηκε σε 135 υγιείς εθελοντές και 266 ασθενείς με συμπαγείς όγκους.

#### *Απορρόφηση*

Κατόπιν από το στόματος χορήγησης της σουνιτινίμης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ( $C_{max}$ ) παρατηρούνται συνήθως 6 – 12 ώρες ( $T_{max}$ ) μετά τη δόση. Το φαγητό δεν

έχει καμία επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της σουνιτινίμπης.

#### *Κατανομή*

Η πρόσδεση της σουνιτινίμπης και του κύριου δραστικού μεταβολίτη της στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε *in vitro* δοκιμασίες ήταν 95% και 90%, αντίστοιχα, χωρίς φαινομενική εξάρτηση από τη συγκέντρωση. Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V/F) για την σουνιτινίμπη ήταν μεγάλος (2.230 λίτρα), γεγονός που υποδηλώνει κατανομή στους ιστούς.

#### *Μεταβολισμός*

Οι υπολογισθείσες *in vitro* τιμές της σταθεράς αναστολής (K<sub>i</sub>) για όλες τις ισομορφές του CYP που ελέγχθηκαν (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 και CYP4A9/11) έδειξαν, ότι η σουνιτινίμπη και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της δεν είναι πιθανό να προκαλέσουν σε κλινικά σημαντικό βαθμό την αναστολή του μεταβολισμού φαρμάκων που μπορούν να μεταβολιστούν από αυτά τα ένζυμα. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η σουνιτινίμπη ούτε επάγει, ούτε αναστέλλει τα κύρια ένζυμα του CYP, συμπεριλαμβανομένου του CYP3A4.

#### *Βιομετατροπή*

Η σουνιτινίμπη μεταβολίζεται κυρίως από το ένζυμο του κυτοχρώματος P450 CYP3A4. Ταυτόχρονη χορήγησή της σε υγιείς εθελοντές σε εφάπαξ δόση με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ριφαμπίνη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση 56% και 78% στις τιμές C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-∞</sub> αντίστοιχα. Η χορήγηση σουνιτινίμπης με άλλους ισχυρούς επαγωγείς της οικογένειας CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοϊνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη), μπορεί

να μειώσει τις συγκεντρώσεις της σουνιτινίμπης.

#### *Απομάκρυνση*

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα (61%) ενώ η αποβολή του φαρμάκου και των μεταβολιτών του από τους νεφρούς ανέρχεται στο 16% της χορηγηθείσας δόσης. Η σουνιτινίμπη και ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της ήταν οι κύριες σχετιζόμενες με το φάρμακο ουσίες που εντοπίστηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα, αντιπροσωπεύοντας το 91,5%, 86,4% και 73,8% της ραδιενέργειας σε συνδυασμένα δείγματα αντίστοιχα. Δευτερεύοντες μεταβολίτες εντοπίστηκαν στα ούρα και τα κόπρανα αλλά όχι στο πλάσμα. Η συνολική από του στόματος κάθαρση (CL/F) ήταν 34-62 l/ώρα.

#### *Διαταραχές της λειτουργίας οργάνων*

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας.

#### *Φαρμακοκινητική στο πλάσμα*

Μετά από το στόμα χορήγησης σε υγιείς εθελοντές οι χρόνοι ημιζωής της σουνιτινίμπης και του κύριου δραστικού δεσαιθυλμεταβολίτη της είναι περίπου 40-60 ώρες και 80-110 ώρες αντίστοιχα. Με δόσεις από 25 έως 100 mg το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκεντρώσεως του πλάσματος έναντι του χρόνου (AUC) και η C<sub>max</sub> αυξάνονται αναλογικά με τη δόση.

Κατόπιν επαναλαμβανόμενης καθημερινής χορήγησης η σουνιτινίμπη συσσωρεύεται σε τριπλάσιες έως τετραπλάσιες ποσότητες, ενώ ο κύριος δραστικός μεταβολίτης του συσσωρεύεται σε επταπλάσιες έως δεκαπλάσιες ποσότητες. Οι συγκεντρώσεις της σουνιτινίμπης και του κύριου δραστικού μεταβολίτη της στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 10-14 ημέρες. Έως την ημέρα 14 οι συνδυασμένες συγκεντρώσεις της σουνιτινί-

μης και του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα είναι 62,9-101 ng/ml, που αποτελούν τις συγκεντρώσεις-στόχο που προβλέπονται από τα προκλινικά δεδομένα για την αναστολή της φωσφορύλιωσης των υποδοχέων *in vitro* και έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή/μείωση της ανάπτυξης του όγκου *in vivo*. Ο κύριος δραστικός μεταβολίτης αποτελεί το 23-37% της συνολικής έκθεσης.

Δεν παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της σουνιτινίμης ή του κύριου δραστικού μεταβολίτη της κατά την επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση ή την χορήγηση επαναλαμβανόμενων κύκλων στα δοσολογικά σχήματα που δοκιμάστηκαν.

Η φαρμακοκινητική ήταν παρόμοια σε όλους τους ασθενείς με συμπαγείς όγκους που ελέγχθησαν, καθώς και σε υγιείς εθελοντές. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις δείχνουν ότι δεν είναι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης ανάλογα με το βάρος ή την κατάσταση ικανότητας. Οι γυναίκες πιθανόν να έχουν 30% περίπου χαμηλότερη φαινόμενη κάθαρση (CL/F) της σουνιτινίμης από τους άνδρες αλλά η διαφορά αυτή δεν απαιτεί προσαρμογή των δόσεων.

#### *Ενδείξεις*

Η σουνιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ανεγχειρήτων και/ή μεταστατικών κακοήθων όγκων στρώματος του γαστρεντερικού σωλήνα (GIST) μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιματινίμη λόγω ανθεκτικότητας ή μη ανοχής. Η σουνιτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου μεταστατικού νεφρικού καρκινώματος (MRCC) καθώς και μετά

από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη-α ή ιντερλευκίνη-2. Η αποτελεσματικότητα βασίζεται στο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου, στην επιμήκυνση της επιβίωσης ασθενών με GIST και στα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης για το MRCC.

#### *Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις*

Δυσχρωματισμός του δέρματος που πιθανόν οφείλεται στο χρώμα του δραστικού συστατικού (κίτρινο), αποτελεί συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με τη θεραπεία και προκαλείται στο 30% περίπου των ασθενών. Η χορήγηση της σουνιτινίμης θα πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται η δόση σε ασθενείς χωρίς κλινικές ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας αλλά με κλάσμα εξώθησης <50% και >20% χαμηλότερο από το αντίστοιχο κατά την έναρξη θεραπείας. Η σουνιτινίμη ή/και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα των αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η σουνιτινίμη ή ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

#### *Αντενδείξεις*

Υπερευαίσθησία στη σουνιτινίμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, κύηση, θηλασμός.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

*Δέρμα:* Κιτρινη χρώση του δέρματος στο 32%, παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαιμία στο 21,4% (βαθμού 3 στο 5,4%), εξάνθημα στο 21,2%, αποχρωματισμός των τριχών στο 11,4%, αλωπεκία στο 7,7%, απολεπιστική δερματίτιδα στο 5,9%, ξηροδερμία στο 5,8%, πάχυνση, ελκώσεις ή αποχρωματισμός του δέρματος.

*Κυκλοφορικό:* Υπέρταση στο 16% (>200 mmHg συστολική ή 110 mmHg διαστολική στο 4,7%), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στο 0,7%, παράταση του διαστήματος QT, θρομβοεμβολικά επεισόδια 2%, πνευμονική εμβολή 1,1%. Μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)

20% κάτω από τα κατώτερα φυσιολογικά όρια στο 2% των ασθενών με GIST και στο 4% των ασθενών με MRCC.

**Γαστρεντερικό:** Ναυτία στο 26,8%, διάρροια στο 35% (βαθμού 3 στο 5,1%), στοματίτιδα στο 19,1%, δυσγευσία στο 28%, ανορεξία 7,1%, δυσπεψία στο 12,5%, έμετος στο 17,9%, κοιλιακό άλγος στο 11,7%, δυσκοιλιότητα στο 5,1%, ξηροστομία στο 5,8%, γαστροοισοφαγική παλιδρόμιση στο 5,8%, σπάνια διατήρηση κοίλου σπλάχνου.

**Αιμορραγίες:** Αιμορραγία όγκου στο 2% των ασθενών με GIST, αιμόπτυση ή πνευμονική αιμορραγία, επίσταξη στο 6,6% (στο 50% των αρρώστων με συμπαγείς όγκους που παρουσίασαν αιμορραγικά επεισόδια).

**Αιμοποιητικό:** Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 στο 13,1% και 0,9%, θρομβοπενία βαθμού 3 και 4 στο 4% και 0,5%, εμπύρετη ουδετεροπενία 0,4%, αναιμία βαθμού 3 και 4 στο 5,1% και 0,4%.

**Λοιπά:** Κόπωση – ασθένεια στο 52,5%, κεφαλαλγία στο 14,8%, βλεννογονίτιδες στο 11,7%, οιδήματα στο 8,2%, αρθραλγίες στο 5,8%, μυαλγίες στο 5,1%, υποθυρεοειδισμός 4%, παγκρεατίτιδα, επιληπτικές κρίσεις, συνδρόμο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS).

#### Αλληλεπιδράσεις

Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, όπως ριφαμπίνη, δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπίνη, φαινοβαρβιτάλη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της σουνιτινίμπης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 όπως κετοконаζόλη, ριτοναβίρη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαρυθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σουνιτινίμπης στο

τινίμπης στο πλάσμα.

#### Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση της σουνιτινίμπης είναι 50 mg από το στόμα μια φορά την ημέρα για 4 συνεχόμενες εβδομάδες, ακολουθούμενες από 2 εβδομάδες διακοπής της θεραπείας για τη συμπλήρωση ενός πλήρους κύκλου 6 εβδομάδων. Μπορεί να γίνει τροποποίηση της δόσης ανά 12,5 mg τηφορά ανάλογα με την ανοχή. Η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 87,5 mg ούτε και να μειώνεται σε λιγότερο από 37,5 mg. Δεν έχει εξακριβωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σουνιτινίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με σουνιτινίμπη σε έγκυες γυναίκες.

#### ΣΟΡΑΦΕΝΙΜΠΗ

**Συνώνυμα:** NEVAXAR® Tabl. 200 mg

Η σοραφενίμπη είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει δείξει τόσο αντιπολλαπλασιαστικές όσο και αντιαγγειογενετικές ιδιότητες *in vitro* και *in vivo*.

#### Μηχανισμός δράσης

Η σοραφενίμπη είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών που μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Η σοραφενίμπη αναστέλει την ανάπτυξη του όγκου σε ένα ευρύ φάσμα των ανθρώπινων καρκινικών ξενομοσχευμάτων σε ποντίκια χωρίς θύμο αδένες που συνοδεύεται από μείωση της αγγειογένεσης του όγκου. Η σοραφενίμπη αναστέλει τη δράση των στόχων που είναι παρόντες σε ένα καρκινικό κύτταρο (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT και FTL-3) και την αγγείωση του όγκου (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β). Οι RAF κινάσες είναι κινάσες σερίνης/θρεονίνης, ενώ οι c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β είναι υποδοχείς κινασών τυροσίνης

#### Φαρμακοκινητική

**Απορρόφηση και Κατανομή**

Μετά τη χορήγηση των δισκίων σοραφενίμπης η μέση σχετική βιοδιαθεσιμότητα ήταν 38-49% όταν συγκρίθηκε με το από του στόματος διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι γνωστή. Μετά την από το στόμα χορήγηση επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος σε περίπου 3 ώρες. Όταν χορηγήθηκε με υψηλό σε λιπαρά γεύμα, η απορρόφησή της μειώθηκε κατά 30% σε σύγκριση με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας. Η μέση  $C_{max}$  και AUC αυξάνονται λιγότερο από αναλογικά με δόσεις πάνω από 400 mg χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως. Η *in vitro* δέσμευση της σοραφενίμπης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι 99,5%.

Πολλαπλές δόσεις σοραφενίμπης για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συσσώρευση κατά 2,5 έως 7 φορές σε σύγκριση με εφάπαξ χορήγηση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις πλάσματος επιτυγχάνονται μέσα σε 7 ημέρες, με αναλογία ανώτερων-χαμηλότερων μέσων συγκεντρώσεων λιγότερο από 2.

#### Μεταβολισμός και απομάκρυνση

Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της σοραφενίμπης είναι περίπου 25-48 ώρες. Η σοραφενίμπη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο ήπαρ και υπόκειται σε οξειδωτικό μεταβολισμό, διαμέσω του CYP3A4, καθώς και γλυκουρονιδίωση διαμέσω του UGT1A9.

Η σοραφενίμπη υπολογίζεται ως περίπου το 70-85% των κυκλοφορούντων μεταβολιτών στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Οχτώ μεταβολίτες της έχουν βρεθεί και οι πέντε έχουν εντοπισθεί στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης της σοραφενίμπης που κυκλοφορεί στο πλάσμα δείχνει παρό-

μοια *in vitro* δραστικότητα. Ο μεταβολίτης αυτός αντιστοιχεί σε περίπου 9-16% των κυκλοφορούντων μεταβολιτών σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Μετά την από το στόμα χορήγηση μιας δόσης 100 mg διαλύματος σοραφενίμπης το 96% της δόσης ανακτήθηκε σε 14 ημέρες, με 77% της δόσης να απεκκρίνεται από τα κόπρανα και 19% από τα ούρα ως γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Αναλλοίωτη σοραφενίμπη που υπολογίζεται στο 51% της δόσης βρέθηκε στα κόπρανα αλλά όχι στα ούρα υποδηλώνοντας ότι η χολική απέκκριση του αναλλοίωτου φαρμάκου μπορεί να συνεισφέρει στην απομάκρυνσή του.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της φαρμακοκινητικής και της ηλικίας (έως 65 ετών), του φύλου ή του σωματικού βάρους, και ήπιας έως μέτριας νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Ενδείξεις

Η σοραφενίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία βασισμένη σε άλφα-ιντερφερόνη ή ιντερλευκίνη-2 ή θεωρούνται ακατάλληλοι να λάβουν τέτοια θεραπεία.

#### Ειδικές προφυλάξεις

Η σοραφενίμπη απομακρύνεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού ώστε η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν έχει μελετηθεί η επίδραση της σοραφενίμπης στην επώλωση τραυμάτων. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας για προληπτικούς λόγους σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

#### Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, κύηση, γαλουχία.

### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Η αξιολόγηση της ασφάλειας έχει βασιστεί σε 1.286 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν σοραφενίμπη ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, εξάνθημα, αλωπεκία και παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία.

*Δέρμα:* Εξάνθημα στο 28% (βαθμού 3 σε <1%), αλωπεκία στο 25%, παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαιθησία στο 19% (βαθμού 3 στο 4%), κνησμός στο 17%, ερύθημα στο 15%, ξηροδερμία στο 11%, αποφωλιδωτική δερματίτις στο 7%, ακμή.

*Γαστρεντερικό:* Διάρροια 38% (βαθμού 3 στο 2%), ναυτία στο 16%, έμετοι στο 10%, δυσκοιλιότητα στο 6%. Σπάνια παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

*Κυκλοφορικό:* Υπέρταση στο 12% (βαθμού 3 στο 2%), καρδιακή ισχαιμία/έμφραγμα 2,9%.

*Γενικές παρενέργειες:* Κόπωση στο 15% (βαθμού 3 στο 2%), ασθένεια στο 9%, ανορεξία στο 9%, έξαψη στο 6%, κεφαλαλγία στο 6%, αρθραλγίες-μυαλγίες στο 6%. Σπάνια κατάθλιψη, αφυδάτωση, υπονατρίαμια, υποθυρεοειδισμός, αιμορραγία, στυτική δυσλειτουργία, γυναικομαστία, εμβοές, βράγχος φωνής, ρινόρροια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, πυρετός, γριπ-πώδης συνδρομή.

*Αιματολογικές:* Αναιμία στο 2%, ουδετεροπενία στο 5%, θρομβοπενία στο 1%, λεμφοπενία στο 13%, δυσανάλογη αύξηση του χρόνου προθρομβίνης επί συγχροήγησης με αντιπηκτικά.

### *Αλληλεπιδράσεις*

Η διαλυτότητα της σοραφενίμπης μειώνεται σε αυξημένο pH. Αν και η επίδραση των αντιόξινων, των H<sub>2</sub> α-

νταγωνιστών ή των αναστολέων των αντλιών πρωτονίων στη βιοδιαθεσιμότητα της σοραφενίμπης δεν έχει μελετηθεί δεν μπορεί να αποκλειστεί η μείωση της συγκέντρωσής της στο πλάσμα επί συγχροήγησης.

Ουσίες που επάγουν την δραστικότητα των ενζύμων (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και δεξαμεθαζόνη) μπορεί να αυξήσουν το μεταβολισμό της σοραφενίμπης μέσω των CYP3A4 και UCT1A9 και επομένως να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της.

Ταυτόχρονη θεραπεία σοραφενίμπης είχε ως αποτέλεσμα αύξηση 21% στην AUC της δοξορουμπικίνης. Όταν χορηγήθηκε με ιρινοτεκάνη, της οποίας ο ενεργός μεταβολίτης SN-38 μεταβολίζεται περαιτέρω από την οδό UGT1A1, υπήρχε 67-120% αύξηση στην AUC του SN-38 και αύξηση 26-42% στην AUC της ιρινοτεκάνης.

### *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Η συνιστώμενη δόση της σοραφενίμπης στους ενήλικες είναι 400 mg δις ημερησίως. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί κλινικό όφελος ή μέχρι να επισυμβεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Όταν είναι αναγκαία η μείωση της δόσης του φαρμάκου λόγω τοξικότητας η δόση μειώνεται κατά 50%. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) δεν έχει μελετηθεί. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (ασθενείς άνω των 65 χρόνων). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

### *Υπερδοσολογία*

Η υψηλότερη δόση σοραφενίμπης που μελετήθηκε κλινικά είναι 800 mg δις ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη δόση ήταν κυρίως διάρροια και δευματολογικά συμβά-



ντα. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για υπερδοσολογία σοραφενίμπης.

## **ΔΑΣΑΤΙΝΙΜΠΗ**

**Συνώνυμα:** SPRYCEL® Tabl. 20 mg, 50 mg, 70mg

Η δασατινίμπη είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει δείξει τόσο αντιπολλαπλασιαστικές όσο και αντιαγγειογενετικές ιδιότητες *in vitro* και *in vivo*.

### *Μηχανισμός δράσης*

Η δασατινίμπη είναι αναστολέας πολλαπλών κινασών που μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Παρεμποδίζει τη δράση της κινάσης BCR-ABL και των κινασών της οικογένειας SRC μαζί με έναν αριθμό άλλων επιλεγμένων ογκογενετικών κινασών περιλαμβανομένης της c-KIT, κινάσες υποδοχείς της εφρίνης (EPH), και υποδοχείς της PDGFβ. Η δασατινίμπη είναι ισχυρός υποανομοριακός αναστολέας της κινάσης BCR-ABL με δραστηριότητα σε συγκέντρωση 0,6-0,8 nM. Ενώνεται με αμφοτέρως την ενεργό και την ανενεργό μορφή του ενζύμου BCR-ABL.

*In vitro*, η δασατινίμπη είναι δραστηρική σε λευχαιμικές κυτταρικές σειρές που αντιπροσωπεύουν ευαίσθητες και ανθεκτικές στην ιματινίμπη ποικιλίες της νόσου. Αυτές οι μη-κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η δασατινίμπη μπορεί να ξεπεράσει την αντίσταση στην ιματινίμπη που προέρχεται από την υπερέκφραση του BCR-ABL, τις μεταλλάξεις της περιοχής της κινάσης του BCR-ABL, την ενεργοποίηση εναλλακτικών οδών σήμανσης που εμπλέκουν την οικογένεια κινασών του SRC (LYN, HCK), και την υπερέκφραση της γονιδιακής αντίστασης σε πολλές ουσίες.

Επιπλέον, η δασατινίμπη αναστέλλει την οικογένεια των κινασών του SRC σε υποανομοριακή συγκέντρωση. *In vivo*, σε ξεχωριστά πειράματα με χρήση μοντέλων ποντικών για την ΧΜΛ, η δασατινίμπη παρεμπόδισε την εξέλιξη της χρόνιας ΧΜΛ σε βλαστική φάση και επιμήκυνε την επιβίωση των ποντικών που έφεραν σερές κυττάρων από ασθενείς με ΧΜΛ που αναπτύχθηκαν σε διάφορα μέρη, περιλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος.

### *Φαρμακοκινητική*

Η φαρμακοκινητική της δασατινίμπης αξιολογήθηκε σε 229 ενήλικες υγιείς εθελοντές και σε 84 ασθενείς.

### *Απορρόφηση*

Η δασατινίμπη απορροφάται γρήγορα σε ασθενείς μετά την από του στόματος χορήγηση με συγκέντρωση κορυφής μεταξύ 0,5-3 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αύξηση της μέσης έκθεσης (AUC<sub>t</sub>) είναι περίπου ανάλογη με την αύξηση της δόσης που κυμαίνεται από 25 mg έως 120 mg δις ημερησίως. Ο συνολικός μέσος χρόνος ημιζωής της δασατινίμπης είναι περίπου 5-6 ώρες σε ασθενείς. Δεδομένα από υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 100 mg δασατινίμπη 30 λεπτά μετά από γεύμα με υψηλά λιπαρά, έδειξαν 14% αύξηση στη μέση AUC της δασατινίμπης. Ένα γεύμα χαμηλών λιπαρών 30 λεπτά πριν από την δασατινίμπη είχε ως αποτέλεσμα 21% αύξηση της μέσης AUC της δασατινίμπης. Η παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής δεν αντιπροσωπεύει κλινικά σχετικές μεταβολές στην έκθεση.

### *Κατανομή*

Στους ασθενείς η δασατινίμπη έχει μεγάλο φαινόμενο όγκο κατανομής (2.505 l) υποδηλώνοντας ότι το φάρμακο κατανέμεται εκτενώς στον εξωαγγειακό χώρο. Σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις της δα-

σατινίμπης, η σύνδεσή της με πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 96%.

#### *Μεταβολισμός*

Η δασατινίμπη μεταβολίζεται εκτενώς στους ανθρώπους με πολλά ένζυμα που εμπλέκονται στο σχηματισμό μεταβολιτών. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 100 mg δασατινίμπης επισημασμένου με [<sup>14</sup>C], η αναλλοίωτη δασατινίμπη αντιπροσώπευε το 29% της ραδιενέργειας που κυκλοφορούσε στο πλάσμα. Οι συγκεκριμένες στο πλάσμα και η μετροηθείσα ενεργότητα *in vitro*, δείχνουν ότι οι μεταβολίτες της δασατινίμπης είναι απίθανο να παίζουν σημαντικό ρόλο στην παρατηρηθείσα φαρμακολογία της. Το CYP3A4 είναι ένα μείζων ένζυμο υπεύθυνο για το μεταβολισμό της δασατινίμπης.

#### *Απέκκριση*

Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα, κατά κύριο λόγο με τη μορφή μεταβολιτών. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση δασατινίμπης επισημασμένης με [<sup>14</sup>C], το 89% περίπου της δόσης απεκκρίθη εντός 10 ημερών, με 4% και 85% ανάκτηση της ραδιενέργειας στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως. Η αναλλοίωτη δασατινίμπη αποτελούσε το 0,1% και 19% της δόσης στα ούρα και τα κόπρανα, αντιστοίχως, με το υπόλοιπο της δόσης υπό μορφή μεταβολιτών. Η δασατινίμπη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται μέσω των νεφρών κατ' ελάχιστον. Η έκθεση στο φάρμακο είναι πιθανώς αναμενόμενο να αυξηθεί εάν η ηπατική λειτουργία είναι διαταραγμένη.

#### *Ενδείξεις*

Η δασατινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) στην χρόνια, τα-

χέως εξελισσόμενη ή βλαστική φάση με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία που περιελάμβανε ιματινίμπη. Ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), θετική για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) και με λεμφοειδή βλαστική ΧΜΛ με αντίσταση ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία.

#### *Ειδικές προφυλάξεις*

Η δασατινίμπη απομακρύνεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού ώστε η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Αντενδείξεις*

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα, κύηση, γαλουχία. Σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Από το συνολικό αριθμό (911) των ασθενών σε κλινικές δοκιμές με δασατινίμπη που έλαβαν δόση έναρξης 70 mg δις ημερησίως, 199 (22%) ασθενείς ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών, ενώ 33 (4%) ασθενείς ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 6 μήνες (εύρος 0-19 μήνες). Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβε δασατινίμπη παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάποια χρονική στιγμή. Οι περισσότερες αντιδράσεις ήταν ήπιου έως μέτριου βαθμού, αλλά η θεραπεία διεκόπη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στο 6% των ασθενών σε χρόνια φάση ΧΜΛ, στο 5% σε ταχέως εξελισσόμενη φάση ΧΜΛ, στο 11% σε φάση μυελογενούς βλαστικής ΧΜΛ, και στο 6% σε φάση λεμφοειδούς βλαστικής ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αιμορραγίες (23%, βαθμού 3/4 στο 7%), η κατακράτηση υγρών (24%, βαθμού

3/4 στο <1%), η υπεζωκοτική συλλογή (19%, βαθμού 3/4 στο 4%), διάρροια (34%, βαθμού 3/4 στο 4%), δερματικό εξάνθημα (24%, βαθμού 3/4 στο 1%), κεφαλαλγία (24%, βαθμού 3/4 στο 1%), αιμορραγία, κόπωση (23%, βαθμού 3/4 στο 2%), ναυτία (22%, βαθμού 3/4 στο 1%) και δύσπνοια (19%, βαθμού 3/4 στο 3%).

**Μυελοκαταστολή:** Η θεραπεία με δασατινίμη σχετίζεται με αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία. Η εμφάνισή τους είναι πιο συχνή σε ασθενείς σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ παρά σε χρόνια φάση ΧΜΛ. Εμπύρετη ουδετεροπενία σχετιζόμενη με το φάρμακο αναφέρθηκε στο 4% των ασθενών. Πλήρης αιματολογική εξέταση πρέπει να γίνεται εβδομαδιαίως για τους δύο πρώτους μήνες, και μηνιαίως στη συνέχεια, ή όπως επιβάλλεται κλινικά. Η μυελοκαταστολή ήταν γενικά αναστρέψιμη και συνήθως αντιμετωπίστηκε σταματώντας παροδικά τη δασατινίμη ή με τη μείωση της δόσης.

**Αιμορραγία:** Σοβαρή αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάστηκε σε <1% των ασθενών. Τρεις περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες και 2 από αυτές σχετίστηκαν με θρομβοπενία 4<sup>ου</sup> βαθμού. Σοβαρή γαστρεντερική αιμορραγία παρουσιάστηκε στο 5% των ασθενών και απαίτησε διακοπές του φαρμάκου και μεταγγίσεις. Άλλες σοβαρές αιμορραγίες παρουσιάστηκαν στο 2% των ασθενών. Πετέχειες και επίσταξη δεν ήταν ασυνήθη φαινόμενα. Τα περισσότερα συμβάματα σχετιζόμενα με αιμορραγία συνδέθηκαν με σοβαρή θρομβοπενία. Οι ασθενείς δεν πρέπει να παίρνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλ-

λουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή αντιπηκτικά.

**Κατακράτηση υγρών:** Η δασατινίμη σχετίζεται με την κατακράτηση υγρών, η οποία ήταν σοβαρή στο 7% των ασθενών, περιλαμβανομένης σοβαρής υπεζωκοτικής και περικαρδιακής συλλογής που αναφέρθηκαν στο 4% και σε <1% των ασθενών, αντιστοίχως. Σοβαρός ασκίτης, γενικευμένο οίδημα και σοβαρό μη-καρδιογενές πνευμονικό οίδημα αναφέρθηκαν σε <1% των ασθενών το καθένα. Τα συμβάματα κατακράτησης υγρών αντιμετωπίστηκαν με διουρητικά και βραχείας διάρκειας χορήγηση στεροειδών.

**Παράταση του διαστήματος QT:** Τα in vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η δασατινίμη έχει τη δυνατότητα να παρατείνει την καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση (διάστημα QT). Σε κλινικές δοκιμές Φάσης II σε ασθενείς με λευχαιμία, στους οποίους χορηγήθηκε δασατινίμη, οι διάμεσες μεταβολές από την έναρξη στο διάστημα QTc με χρήση της μεθόδου Fridericia (QTcF) ήταν 3-6 msec. Τα άνω όρια εμπιστοσύνης 95% για όλες τις διάμεσες μεταβολές από την έναρξη ήταν < 8 msec. Σε 9 ασθενείς η παράταση του QTc αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια. Τρεις ασθενείς (< 1%) παρουσίασαν QTcF > 500msec. Η δασατινίμη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν παράταση του QTc, όπως ασθενείς με υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαίμια, ασθενείς με σύνδρομο συγγενούς παρατεταμένου QT, ασθενείς υπό αντιαρρυθμική αγωγή ή υπό άλλη αγωγή που οδηγεί σε παράταση του QT, και ασθενείς με αθροιστικά υψηλή δόση θεραπείας με ανθρακυκλίνες. Η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαίμια πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση της δασατινίμης.

**Λοιπά:** Πυρετός (215%, βαθμού 3/4 στο 2%), κνησμός (7%), αλωπεκία (5%), αρ-

θραλίγες (7%), ασθένεια (12%), νευροπάθεια (5%), σύνδρομο ταχείας λύσεως του όγκου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δυσγευσία, κατάθλιψη, αιπνία, ξηροφθαλμία, ίλιγγος εμβοές διαταραχές οράσεως, διαταραχές ορέξεως, υπνηλία, συγκοπή, τρόμος, αμνησία, σπασμοί, παροδική οπισθία λευκοεγκεφαλοπάθεια, πανκυτταροπενία, αμιγής απλασία ερυθράς σειράς, υπερουριχαιμία, θάμβος οράσεως, μείωση οπτικής οξύτητος, υπερευαισθησία, ακμή, κνίδωση, υπεριδρωσία, οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση, σύνδρομο παλαμοπελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, ραβδομύλυση, ονυχόλυση, μυοσκελετική δυσκαμψία, τενοντίτιδα, νεφρική ανεπάρκεια, συχνουρία, πρωτεϊνουρία, γυναικομαστία, διαταραχές εμμήνου κύκλου, δυσανεξία στην αύξηση της θερμοκρασίας.

#### *Αλληλεπιδράσεις*

Η δασατινίμη είναι υπόστρωμα και αναστολέας του CYP3A4. Συνεπώς, υπάρχει πιθανή αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα και τα οποία μεταβολίζονται κυρίως από ή διαμορφώνουν τη δράση του CYP3A4. Ταυτόχρονη χρήση δασατινίμης και φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν ισχυρά το CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, τελιθρομυκίνη) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην δασατινίμη. Ταυτόχρονη χρήση δασατινίμης και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη) μπορεί να μειώσει σημαντικά την έκθεση στην δασατινίμη, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο θεραπευ-

τικής αποτυχίας.

Η ταυτόχρονη χρήση δασατινίμης και αναστολέων των H<sub>2</sub> υποδοχέων (π.χ. φαμοτιδίνη), αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), ή υδροξειδίου του αργιλίου/υδροξειδίου του μαγνησίου μπορεί να μειώσουν την έκθεση στην δασατινίμη.

#### *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Η συνιστώμενη δόση της δασατινίμης στους ενήλικες είναι 70 mg δις ημερησίως χορηγούμενα από του στόματος το πρωί και το βράδυ, με ή χωρίς φαγητό. Τα δισκία δεν πρέπει να θρυμματίζονται ή να κόβονται, πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι να μην είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή. Σε ασθενείς με ΧΜΛ και Ph+ ΟΛΛ που ανέχονται καλά το φάρμακο και δεν πέτυχαν αιματολογική ή κυτταρογενετική ανταπόκριση η δόση αυξάνεται στα 90 mg δις ημερησίως (χρόνια φάση ΧΜΛ) ή 100 mg δις ημερησίως (ταχέως εξελισσόμενη και βλαστική φάση ΧΜΛ ή Ph+ ΟΛΛ). Επί εμφάνισης μυελοκαταστολής η χορήγηση του φαρμάκου διακόπτεται και επαναλαμβάνεται μετά την αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας στην ίδια δόση ή σε μειωμένη κατά 50% δόση. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) δεν έχει μελετηθεί. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (ασθενείς άνω των 65 χρόνων). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

### **ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΠΡΩΤΕΟΣΩΜΑΤΙΟΥ ΒΟΡΤΕΖΟΜΙΜΠΗ**

Συνώνυμα: VELCADE® Vials 3,5 mg

Μηχανισμός δράσης

Η βορτεζομίμη είναι αναστολέας πρω-

τεοσωματίου. Είναι ειδικά σχεδιασμένη να αναστέλλει την παρόμοια με εκείνη της χυμοθρυψίνης δράση του 26S πρωτεοσωματίου στα κύτταρα των θηλαστικών.

Το 26S πρωτεοσωμάτιο είναι μεγάλο σύμπλοκο πρωτεϊνών το οποίο αποκοδομεί τις ουβικιτινωμένες πρωτεΐνες. Η οδός ουβικιτίνης-πρωτεοσωματίου παίζει ουσιάδη ρόλο στην ενορχήστρωση του ρυθμού μετατροπής των συγκεκριμένων πρωτεϊνών, και επομένως στη διατήρηση της ομοιόστασης εντός των κυττάρων. Η αναστολή του 26S πρωτεοσωματίου εμποδίζει την επιδιωκόμενη πρωτεϊνόλυση και επηρεάζει την κλιμακωτή ακολουθία πολλαπλών σημάτων εντός του κυττάρου, οδηγώντας τελικά στο θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Η βορτεζομίμη είναι έντονα εκλεκτική ως προς το πρωτεοσωμάτιο. Σε συγκεντρώσεις των 10 μΜ, η βορτεζομίμη δεν αναστέλλει μεγάλο αριθμό υποδοχέων και πρωτεασών που ερευνώνται και είναι περισσότερο από 1.500 φορές πιο εκλεκτική προς το πρωτεοσωμάτιο παρά προς το επόμενο προτιμητέο ένζυμο. Η αναστολή του πρωτεοσωματίου διαμέσου της βορτεζομίμης επηρεάζει τα καρκινικά κύτταρα με διάφορους τρόπους, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται, χωρίς όμως να περιορίζεται, η μεταβολή των ρυθμιστικών πρωτεϊνών που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο εξέλιξης και την ενεργοποίηση του Πυρηνικού Παράγοντα κάππαΒ (NF-κΒ). Η αναστολή του πρωτεοσωματίου οδηγεί στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και σε απόπτωση. Ο NF-κΒ είναι παράγοντας μεταγραφής του οποίου η ενεργοποίηση απαιτείται για τα διάφορα επίπεδα ογκογένεσης, συμπεριλαμβανόμενης της κυτταρικής ανάπτυξης και επιβίωσης, της αγγειογένεσης, των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα στα κύτταρα και της μετάστασης. Στο μυέλωμα, η βορτεζομίμη επηρεάζει την ικανότητα των κυττάρων του μυελώματος να αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών.

Φαρμακοκινητική

Μετά εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση οι συγκεντρώσεις της βορτεζομίμης στο πλάσμα μειώνονται με διφασικό τρόπο ο οποίος χαρακτηρίζεται από ταχεία φάση κατανομής και εν συνεχεία από μακρύτερη τελική φάση αποβολής. Ο χρόνος ημιζωής επί της ταχείας φάσης κατανομής είναι μικρότερος από 10 λεπτά. Στους ανθρώπους, η τελική φάση αποβολής της βορτεζομίμης έχει χρόνο ημιζωής που υπολογίζεται ανάμεσα στις 5 με 15 ώρες. Η έκθεση στη βορτεζομίμη φαίνεται πως είναι δόσο-εξαρτώμενη όταν πρόκειται για δόσεις που κυμαίνονται στα 1,45 με 2,0 mg/m<sup>2</sup>, και παρατηρούνται ανάλογες των δόσεων αυξήσεις από 1,0 μέχρι 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Σε ομάδα ασθενών με συμπαγείς όγκους (n=17), οι οποίοι έλαβαν βορτεζομίμη και γεμισταμίνη, η μέση τελική αποβολή της βορτεζομίμης μετά τη λήψη της πρώτης δόσης (1,0 mg/m<sup>2</sup>) ήταν 5,45 ώρες και η μέση AUC<sub>0-24</sub> ήταν 30,1 hr·ng/ml.

Μετά από πολλαπλές δόσεις βορτεζομίμης, παρατηρείται μείωση στην τιμή κάθαρσης, οδηγώντας στην αντίστοιχη αύξηση του χρόνου ημιζωής επί της τελικής αποβολής και της AUC. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν έχει επίδραση στην αρχική κινητική κατανομής της βορτεζομίμης, έτσι δεν παρατηρούνται αλλαγές στην υπολογισμένη C<sub>max</sub> ή στο χρόνο ημιζωής στην κατανομή. Στους ασθενείς με συμπαγείς όγκους, ο μέσος χρόνος ημιζωής επί της τελικής αποβολής αυξήθηκε από 5,45 σε 19,7 ώρες και η AUC<sub>0-24</sub> αυξήθηκε

από 30,1 hrxng/mL σε 54,0 hrxng/mL μετά την πρώτη και Τρίτη δόση του πρώτου κύκλου, αντιστοίχως. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μη-κλινικές μελέτες σε αρουραίους και σε πιθήκους του γένους cynomolgus.

Σε συγκεντρώσεις βορτεζομίμπης που κυμαίνονται μεταξύ 0,01 και 1,0 μg/ml, η in vitro σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι κατά μέσο όρο 82,9%. Το επί τοις εκατό ποσοστό σύνδεσης της βορτεζομίμπης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν ήταν εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση. Οι οδοί αποβολής της βορτεζομίμπης δεν έχουν αξιολογηθεί in vivo. In vitro, τα ενζυμικά συστήματα CYP3A4 και CYP2C19 είναι ποσοτικά τα κύρια ένζυμα που ευθύνονται για το μεταβολισμό της βορτεζομίμπης. Μόνο μία μικρή ποσότητα μητρικής ένωσης βρέθηκε στα ούρα, ενώ δεν υπήρξε ίχνος άθιχτης βορτεζομίμπης στη χολή ή στα κόπρανα. Μέχρι σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρά διαταραγμένη νεφρική και ηπατική λειτουργία.

#### *Ενδείξεις*

Η βορτεζομίμπη ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία του εξελισσόμενου πολλαπλού μυελώματος σε ασθενείς για τους οποίους έχει προηγηθεί τουλάχιστον μία θεραπευτική αγωγή και οι οποίοι έχουν ήδη υποβληθεί ή δεν είναι κατάλληλοι να υποβληθούν σε μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

#### *Ειδικές προφυλάξεις*

Ασθενείς που λαμβάνουν βορτεζομίμπη σε συνδυασμό με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Απαιτείται

προσοχή όταν η βορτεζομίμπη συνδυάζεται με υποστρώματα του CYP3A4-ήτου CYP2C19. Ιδιαίτερη προσοχή και επιβεβαίωση της φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας απαιτούνται στους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος υπογλυκαιμικά. Σπάνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις δυνητικά επαγόμενες από ανοσοσυμπλέγματα όπως αντίδραση τύπου οροανοσίας, πολυαρθρίτιδα με εξάνθημα και υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα. Η βορτεζομίμπη θα πρέπει να διακοπεί εάν εμφανιστούν σοβαρές αντιδράσεις. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση εγκύων στη βορτεζομίμπη. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο η βορτεζομίμπη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η πιθανότητα τερατογόνου δράσης της βορτεζομίμπης δεν έχει ερευνηθεί πλήρως.

#### *Αντενδείξεις*

Υπερευαισθησία στη βορτεζομίμπη, στο βόριο ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Σοβαρή ηπατική διαταραχή.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

*Αιμοποιητικό:* Αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία πολύ συχνά. Σοβαρότερη η παροδική θρομβοπενία με ναδίρ την 11 ημέρα του κύκλου. Κύριος προδιαθεσικός παράγοντας ο αριθμός των κυττάρων πριν τη θεραπεία. Σπάνια εμπύρετη ουδετεροπενία, αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενική πορφύρα.

*Γαστρεντερικό:* Πολύ συνήθης η εμφάνιση ναυτίας, εμέτων, και διάρροιας, σπανιότερα δυσκοιλιότητας. Περιστασιακά αναφέρεται ειλεός. Σπάνια δυσφαγία, ξηροστομία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

*Οργανικά συμπτώματα:* Συχνά κόπωση, ανορεξία, αϋπνία, άγχος, σύγχυση, κατάθλιψη. Σπάνια σύνδρομο ταχείας λύσεως του όγκου, ξηροφθαλμία, διαταραχές όρασης, διαταραχές του ύπνου, δακρύρροια, εμβοές, διαταραχές της ακοής, εξάψεις,

αποχρωματισμός φλεβών, ρινική συμφόριση.

**Δέρμα:** Συχνά εξάνθημα, κνησμός, ερύθημα, κνίδωση, ξηροδερμία, αυξημένη εφίδρωση.

**Νευρολογικό:** Πολύ συχνά περιφερική νευροπάθεια (συνήθως αισθητική), κεφαλαλγία, παραισθησίες, ζάλη, ίλιγγος. Συχνά δυσγευσία, σπασμοί, υπαισθησία, τρόμος, δυσαισθησία, πολυνευροπάθεια. Σπάνια μονονευροπάθεια, ισχιαλγία, γνωσιακή διαταραχή.

**Κυκλοφορικό:** Συχνά ορθοστατική υπόταση, υπέρταση. Σπάνια ταχυκαρδία, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα, στηθάγχη, καρδιογενής καταπληξία, ανακοπή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία.

**Αναπνευστικό:** Συχνά δύσπνοια, βήχας.

**Αλληλεπιδράσεις**

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης μεταξύ βορτεζομίμπης και άλλων φαρμάκων. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η βορτεζομίμπη είναι ασθενής αναστολέας του κυτοχρώματος P450 (CYP) ισοενζύμων 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, και 3A4. Βάσει της περιορισμένης συμβολής (7%) του CYP2D6 στο μεταβολισμό της βορτεζομίμπης, ο φαινότυπος του CYP2D6, που συμμετέχει ελάχιστα στο μεταβολισμό, δεν αναμένεται να επηρεάζει τη συνολική βιοδιαθεσιμότητα της βορτεζομίμπης.

**Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η συνιστώμενη εναρκτήρια δόση της βορτεζομίμπης είναι 1,3 mg/m<sup>2</sup> δις εβδομαδιαίως για διάστημα 2 εβδομάδων (ημέρες 1, 4, 8 και 11) που ακολουθείται από δεκαήμερο ανάπαυλας (ημέρες 12 ως 21). Συνιστάται οι ασθενείς

με επιβεβαιωμένη πλήρη θεραπευτική ανταπόκριση να υποβάλλονται σε 2 επιπλέον κύκλους μετά την πλήρη ανταπόκριση. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται χωρίς όμως να επιτυγχάνεται η πλήρης ύφεση συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας για συνολικό διάστημα 8 κύκλων.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται κατά την εμφάνιση μη-αιματολογικής τοξικότητας 3<sup>ου</sup> βαθμού ή αιματολογικής τοξικότητας 4<sup>ου</sup> βαθμού, εξαιρουμένης της νευροπάθειας. Όταν τα συμπτώματα τοξικότητας υποχωρήσουν, η θεραπεία επαναλαμβάνεται με μειωμένη κατά 25% δόση. Αν η τοξικότητα δεν υποχωρήσει ή επανεμφανιστεί κατά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης, θα πρέπει να εκτιμηθεί η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας εκτός εάν το όφελος εκ της θεραπείας υπερτερεί σαφώς του κινδύνου. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν περιφερική νευροπάθεια 2<sup>ου</sup> βαθμού ή 1<sup>ου</sup> βαθμού με νευροπαθητικό πόνο η δόση μειώνεται σε 1mg/m<sup>2</sup>. Επί εμφάνισης περιφερικής νευροπάθειας 3<sup>ου</sup> βαθμού ή 2<sup>ου</sup> βαθμού με νευροπαθητικό πόνο διακόπτεται η αγωγή μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Η θεραπεία αρχίζει με δόση 0,7mg/m<sup>2</sup> μιά φορά την εβδομάδα μετά την υποχώρηση της συμπτωματολογίας της τοξικότητας. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή νευροπάθεια μπορούν να λάβουν βορτεζομίμπη μόνο κατόπιν ενδελεχούς εκτίμησης της σχέσης κινδύνου/οφέλους.

## ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sampaio EP, Kaplan G, Miranda A et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J Infect Dis* 1993;168(2):408-414
2. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reac-

- tional states. *Clin Exper Immunol* 1991;84:103-108
3. Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN, et al. Prolonged treatment with recombinant interferon gamma induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *J Exp Med* 1992 ;175 :1729-1737
  4. Nogueira AC, Neubert R, Helge H, Neubert D. Thalidomide and the immune system. 3. Simultaneous up- and down-regulation of different integrin receptors on human white blood cells. *Life Sciences* 1994 ;55(2) :77-92
  5. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Oncol* 2001;28(6):577-582
  6. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341 (21):1565-1571
  7. Clark TE, Edom N, Larson J, Lindsey LJ. Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous postmarketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. *Drug Safety* 2001;24(2):87-117
  8. McCarthy DM, Kenfer EJ, Barret AJ. Thalidomide for the therapy of graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Biomed Pharmacother* 1989; 43:693-597
  9. Corral LG, Haslett PAJ, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- $\alpha$ . *J Immunol* 1999;163:380-386
  10. Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogues overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy. *Blood* 2000;96: 2943-2950
  11. Zangari M, Tricot G, Zeldis J, Eddlemon P, Saghafifar F, Barlogie B. results of phase I study of CC-5013 for the treatment of multiple myeloma (MM) patients who relapse after high dose chemotherapy (HDCT). *Blood* 2001;98:775a (Abstract 3226)
  12. Richardson P, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood* 2002;100:3063-3067
  13. Ozer H, Miller LL, Schiffer CA, Winn RJ, Smith TJ. American Society of Clinical Oncology update of recommendations for the use of haematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:1957-1960
  14. Galustian C, Labarthe MC, Bartlett JB, Dalglish AG. Thalidomide-derived immunomodulatory drugs as therapeutic agents. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4(12): 1963-70
  15. Presentation at American Society of Hematology (ASH) 46th Annual Meeting in San Diego on Saturday and Sunday, December 4 and December 5, 2004. Available online at <http://www.docguide.com/dg.nsf/PrintPrint/9B978CB5410D21DD85256F6200527659>
  16. Cipolla C, Fulfaro F, Sandonato L, et al. Clinical presentation and treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Tumori.* 2006;92(4):279-84
  17. Schnadig ID, Blanke CD. Gastrointestinal stromal tumors: imatinib and beyond. *Curr Treat Options Oncol.* 2006;7(6):427-37
  18. Koyama T, Nimura H, Kobayashi K, et al. Recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach associated with a novel c-kit mutation after imatinib treatment. *Gastric Cancer.* 2006;9(3):235-9
  19. Lopez M, Comandone A, Adamo V, et al. Clinical guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumors. *Clin Ter.* 2006;157(3):283-99
  20. Kobayashi M, Okamoto K, Nakatani H, et al. Complete remission of recurrent gastrointestinal stromal tumors after treatment with imatinib: report of a case. *Surg Today.* 2006; 36(8):727-32
  21. Gold JS, Dematteo RP. Combined surgical and molecular therapy: the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg.* 2006;244 (2):176-84



22. Hanada N, Kawamura Y, Taneda T, et al. A case of recurrent GIST successfully treated with low-dose imatinib mesilate. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006;33(6):799-801
23. Sakakura C, Hagiwara A, Soga K, et al. Long-term survival of a case with multiple liver metastases from duodenal gastrointestinal stromal tumor drastically reduced by the treatment with imatinib and hepatectomy. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2793-7
24. Bummig P, Ahlman H, Andersson J, et al. Population-based study of the diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg*. 2006;93(7):836-43
25. Heinrich MC. Molecular basis for treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer* 2006;4(suppl 1):10-18
26. Reinhardt P. Optimizing therapy for GIST patients. *Eur J Cancer* 2006;4(suppl 1):19-26
27. Favaro JP, George DJ. Targeted therapy in renal cell carcinoma. *Expert Opin Invest Drugs* 2005;14:1251-1258
28. Rini BI, Small EJ. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1028-1043
29. Cockman ME, Masson N, Mole DR, et al. Hypoxia inducible factor- $\alpha$  binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem* 2000; 275:25733-25741
30. Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, et al. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10595-10599
31. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70
32. Hampton T. Cell division on-off switches sought as targets for cancer drugs. *JAMA* 2005;293:1847
33. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, et al. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003;111:1287-1295
34. Sultzbacher I, Birner P, Traxler M, et al. Expression of platelet-derived growth factor- $\alpha$  receptor is associated with tumor progression in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:107-112
35. Tsuchiya N, Sato K, Akao T, et al. Quantitative analysis of gene expressions of vascular endothelial growth factor-related factors and their receptors in renal cell carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 2001;195:101-113
36. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248 a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor platelet-derived growth factor receptors: determination of pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327-337
37. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *NEJM* 2007;356: 115-124
38. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-216
39. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248 a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors and platelet-derived growth factor receptor in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24
40. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib maleate in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295: 2516-2524
41. Motzer RJ, Bukowski RM Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(35):5601-5608
42. Gridelli C, Maione P, Del Gaizo F, et al. Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2007;12(2):191-200
43. Cascone T, Gridelli C, Ciardiello F. Combined targeted therapies in non-small cell lung cancer: a winner strategy? *Curr Opin Oncol*. 2007;19(2):98-102
44. Lai SE, Kuzel T, Lacouture ME. Hand-foot and

- stump syndrome to sorafenib. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):341-3
45. Lierman E, Lahortiga I, Van Miegroet H, et al. The ability of sorafenib to inhibit oncogenic PDGFRbeta and FLT3 mutants and overcome resistance to other small molecule inhibitors. *Haematologica*. 2007;92(1): 27-34
  46. Brugarolas J. Renal-cell carcinoma-molecular pathways and therapies. *NEJ* 2007;356: 185-7
  47. Bayes M, Rabasseda X, Prous JR. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28(9):657-678
  48. Kane RC, Farrell AT, Saber H, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7271-8
  49. Mancuso A, Sternberg CN. New treatment approaches in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2006;16(5):337-341
  50. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4293-4300
  51. Meister S, Schubert U, Neubert K, et al. Extensive Immunoglobulin Production Sensitizes Myeloma Cells for Proteasome Inhibition. *Cancer Res*. 2007;67(4):1783-1792
  52. Dicato M, Boccadoro M, Cavenagh J, et al. Management of Multiple Myeloma with Bortezomib: Experts Review the Data and Debate the Issues. *Oncology*. 2007;70(6):474-482
  53. Sekimoto E, Ozaki S, Ohshima T, et al. A single-chain Fv diabody against human leukocyte antigen-A molecules specifically induces myeloma cell death in the bone marrow environment. *Cancer Res*. 2007 Feb 1;67(3): 1184-92
  54. Cheriya V, Jacobs BS, Hussein MA. Proteasome Inhibitors in the Clinical Setting: Benefits and Strategies to Overcome Multiple Myeloma Resistance to Proteasome Inhibitors. *Drugs R D*. 2007; 8(1):1-12
  55. Gotoh A, Ohyashiki K, Oshimi K, et al. Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the "lung injury by bortezomib" joint committee of the Japanese society of hematology and the Japanese society of clinical hematology. *Int J Hematol*. 2006;84(5):406-12
  56. Roccaro AM, Hideshima T, Richardson PG, et al. Bortezomib as an antitumor agent. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006;7(6): 441-8
  57. Sharkey J, Khong T, Spencer A. PKC412 demonstrates JNK-dependent activity against human multiple myeloma cells. *Blood*. 2007;109(4):1712-9
  58. Suvannasankha A, Smith GG, Juliar BE, et al. Weekly bortezomib/methylprednisolone is effective and well tolerated in relapsed multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7(2):131-134
  59. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. *Leukemia*. 2007;21(1):151-157
  60. Sagaster V, Ludwig H, Kaufmann H, et al. Bortezomib in relapsed multiple myeloma: response rates and duration of response are independent of a chromosome 13q-deletion. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):164-168