

Κεφάλαιο 49

Αντινεοπλασματικά φάρμακα με περιορισμένες ενδείξεις και αμφισβητούμενης κατάταξης αντινεοπλασματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Γ. Πανάγος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στο κεφάλαιο αυτό περιελάβαμε κυρίως παλαιότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα, κύρια αντιμεταβολίτες, που οι ενδείξεις τους και οι χρήσεις τους είναι περιορισμένες καθώς και φάρμακα που η κατάταξή τους αμφισβητείται ή είναι αδιευκρίνιστη.

ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ

Συνώνυμα: Υδροξυκαρβαμίδη (Hydroxycarbamide), HYDREA® Caps. 500mg

Μηχανισμός δράσης

Η υδροξυκαρβαμίδη είναι αντινεοπλασματικός παράγων που είναι δραστικός χορηγούμενος από το στόμα. Αν και ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι επαρκώς διακριβομένος φαίνεται ότι δρα παρακωλύοντας την σύνθεση του DNA.

Φαρμακοκινητική

Η υδροξυουρία απορροφάται καλά όταν χορηγείται από το στόμα και το μέγιστο της συγκέντρωσής της στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1 ως 2 ώρες. Περνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και φθάνει το μέγιστο της συγκέντρωσής της στο Ε.Ν.Υ. σε 3 ώρες. Ο

χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα είναι 5,5 ώρες και το 70-80% αποβάλλεται στα ούρα αναλλοίωτη εντός 12 ωρών. Εικοσιτέσσερες ώρες μετά την χορήγηση τα επίπεδά της στον ορό είναι μηδενικά. Η κατανομή στους ιστούς είναι ισότιμη. Χορηγείται αποκλειστικά από το στόμα.

Ενδείξεις

Η υδροξυουρία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της βλαστικής κρίσεως και της χρόνιας φάσης της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (κύρια ένδειξη), καθώς και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση άλλων αιματολογικών νοσημάτων όπως της αληθούς πολυκυτταραιμίας (ιδιοπαθής ερυθραιμία), της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμίας, της οφειλόμενης σε οξεία λευχαιμία υπερλευκοκυττάρωσης, μερικών περιπτώσεων μυελοσκλήρυνσης, και τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Έχει επίσης δραστηριότητα στον καρκίνο του νεφρού, το κακόηθες μελάνωμα, τον καρκίνο των ωοθηκών, και τον καρκίνο του προστάτου.

Αντενδείξεις

Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση, γαλουχία, και γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Η λευκοπενία εξαρτάται από τη δόση και είναι προβλέψιμη. Εμφανίζεται κατά μέσο όρο σε 10 ημέρες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου. Θρομβοκυτταραιμία και αναιμία είναι λιγότερο συχνές. Στη χρόνια χορήγηση υδροξουρίας εμφανίζεται μεγαλοβλαστική αντίδραση του μυελού που δεν σχετίζεται με έλλειψη φυλλικού οξέος ή βιταμίνης B₁₂. Η μυελοτοξικότητα, που ανατάσσεται εύκολα με τη διακοπή του φαρμάκου.

Δερματολογικές: Δερματικά εξανθήματα, αλωπεκία (σπάνια) υπέρχρωση δέρματος, ατροφία δέρματος και ονύχων, φολιδωση του δέρματος.

Γαστρεντερικές: Χαμηλό εμετογόνο. Ναυτία, διάρροια, στοματίτις (επί παρατεταμένης χρήσεως μεγάλων δόσεων). Μπορεί να προκαλέσει ανορεξία, δυσκοιλιότητα, διάρροια, στοματίτιδα, παγκρεατίτιδα, σπάνια παροδική ηπατοτοξικότητα (αύξηση ηπατικών ενζύμων).

Νεφροτοξικότητα: παροδική διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.

Νευροτοξικότητα: εξαιρετικά σπάνια κεφαλαλγία, ζάλη, διαταραχές του προσανατολισμού, παραισθησίες, σπασμοί.

Προσοχή στη χορήγηση: Τα άτομα που έχουν προηγουμένως ακτινοβοληθεί μπορεί να εμφανίσουν μετακτινικό ερύθημα. Να διορθώνεται τυχόν αναιμία πριν από τη χορήγηση. Στις αρχές της θεραπείας εμφανίζεται μεγαλοβλαστικού τύπου ερυθροποίηση που δεν οφείλεται σε ένδεια B₁₂ ή φυλλικών. Προσοχή στους νεφροπαθείς γιατί αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Τρόπος χορήγησης: Συνήθως 80 mg/kg κάθε 3 ημέρες ή 20-30 mg/kg ημερησίως.

Σταθερότητα-Φύλαξη: Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου σε καλά πωμα-

τισμένα φιαλίδια που περιέχουν ξηραντικό μέσο.

PENTOΣΤΑΤΙΝΗ

Συνώνυμα: Pentostatin, NIPENT® Vials 10mg.

Μηχανισμός δράσης

Η πεντοστατίνη είναι ισχυρός αναστολέας μεταβατικής φάσης του ενζύμου απαμινάση της αδενοσίνης [adenosine deaminase (ADA) inhibitor]. Η μεγαλύτερη δραστηριότητα της ADA ανευρίσκεται στα κύτταρα του λεμφικού ιστού. Στα T-λεμφοκύτταρα η δραστηριότητά της είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στα B και στα κακοήθη T-λεμφοκύτταρα μεγαλύτερη απ' ό,τι στα κακοήθη B-λεμφοκύτταρα. Η συνολική κυτταροτοξική δράση της πεντοστατίνης οφείλεται στην αναστολή της ADA, στην απευθείας αναστολή της σύνθεσης του RNA, και την αύξηση της βλάβης του DNA. Παρόλα αυτά, ο ακριβής αντισεπλασματικός μηχανισμός στην λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων δεν είναι γνωστός. Η πεντοστατίνη φαίνεται ότι είναι δραστική σε ποικίλα νεοπλάσματα του λεμφικού ιστού αλλά είναι πλέον αποτελεσματική στα νωθρά νεοπλάσματα με χαμηλή συγκέντρωση ADA όπως η λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων.

Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της πεντοστατίνης στον άνθρωπο είναι γραμμική με τα επίπεδα του πλάσματος να αυξάνουν ανάλογα με την χορηγούμενη δόση. Μετά μία δόση πεντοστατίνης των 4 mg/m² χορηγούμενη σε 5 λεπτά, ο χρόνος ημιζωής στη φάση της κατανομής είναι 11 λεπτά, και ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής είναι 5,7 ώρες με διακύμανση από 2,6 ως 10 ώρες. Η μέση κάθαρση πλάσματος ήταν 68 ml/min/m² και το 90% της χορηγηθείσας δόσης είχε αποβληθεί

διά των ούρων ως αναλλοίωτη πεντοστατίνη και/ή μεταβολίτες της όπως προσδιορίστηκε από την ανασταλτική δραστικότητα επί της ADA. Η σύνδεση της πεντοστατίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, περίπου 4%.

Σε αρρώστους με κάθαρση κρεατινίνης από 60 ml/min ως 130 ml/min παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ κάθαρσης της πεντοστατίνης και κάθαρσης της κρεατινίνης (CrCl). Ο χρόνος ημιζωής της πεντοστατίνης σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια (CrCl <50 ml/min, n = 2) ήταν 18 ώρες, που ήταν πολύ μεγαλύτερος από τις 6 ώρες που παρατηρήθηκε σε αρρώστους με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >60 ml/min, n = 14). Η ιστική κατανομή και η συνολικού σώματος αυτοραδιογραφική μελέτη σε ποντικούς έδειξαν ότι η συγκέντρωση της ραδιενέργειας ήταν μέγιστη στους νεφρούς και ελάχιστη στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η πεντοστατίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό οδηγώντας σε μετρήσιμες συγκεντρώσεις στο Ε.Ν.Υ.

Ενδείξεις

Λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα των ενηλίκων.

Αντενδείξεις

Η πεντοστατίνη αντενδείκνυται σε αρρώστους με υπερευαισθησία στα δραστικά συστατικά ή τα έκδοχα του φαρμάκου, επί νεφρικής ανεπάρκειας, επί παρουσίας σοβαρής ενεργού λοιμώξεως, στην κύηση, την γαλουχία, και επί προϋπάρχουσας καταστολής του μυελού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Έντονα μυελοτοξικό και ανοσοκατασταλτικό φάρμακο. Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, αναιμία, θρομβοπενία.

Δερματολογικά: Ξηροδερμία, εξανθήματα, κνησμός, έρπης απλούς, έρπης ζωστήρ, ακμή, υπεριδρωσία, απολεπιστική δερματίτις, υπέρχρωση του δέρματος, αλωπεκία.

Γαστρεντερικές: Ναυτία, έμετοι, διάρροια, κοιλιακά άλγη, διαταραχές ηπατικών ενζύμων.

Αναπνευστικές: Βήχας, δύσπνοια, πνευμονικά διηθήματα, πνευμονικό οίδημα.

Νευρολογικές: Άγχος, κατάθλιψη, υπνηλία, τρόμος, μυϊκές συσπάσεις, αϋπνία, ίλιγγος, ζάλη, σύγχυση, ξηροστομία, υπαισθησία, εκνευρισμός, φωτοφοβία.

Γενικές εκδηλώσεις από όλα τα συστήματα με συχνότερες τις γενικές: ρίγος, πυρετός, κόπωση, ασθένεια, κεφαλαλγία, περιφερικό οίδημα, αύξηση ή απώλεια βάρους, αύξηση τρανσαμινασών, σακχάρου και ουρίας.

Αλληλεπιδράσεις

Ο συνδυασμός με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα (φλουδαραβίνη, υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης), ή αντιβιοτικά (βιδαραβίνη) αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και ενέχει τον κίνδυνο πνευμονικών επιπλοκών ενίοτε θανατηφόρων.

Προσοχή στη χορήγηση

Σε ταυτόχρονη χορήγηση πεντοστατίνης και φλουδαραβίνης κίνδυνος θανατηφόρου πνευμονικής τοξικότητας (4 από 6 αρρώστους με ανθεκτική ΧΛΛ πού πήραν θεραπεία με πεντοστατίνη σε συνδυασμό με φλουνταραμπίνη στα πλαίσια κλινικής δοκιμής ενεφάνισαν σοβαρή ή θανατηφόρο πνευμονική τοξικότητα). Σε αρρώστους που πήραν συνδυασμένη θεραπεία με πεντοστατίνη, καρμουςτίνη, ετοποσιδή και υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης στα πλαίσια μεγα-

θεραπείας – μεταμόσχευσης μυελού ή στελεχιαίων κυττάρων του περιφερικού αίματος εμφανίσθηκε οξύ πνευμονικό οίδημα και υπόταση που οδήγησαν στο θάνατο των αρρώστων. Έλεγχος τυχόν λοιμώξεως πριν από τη χορήγηση. Συχνός αιματολογικός έλεγχος. Μπορεί να έχει βλαπτική επίδραση στο γονίωμα και θα πρέπει να αποφεύγεται η εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά. Σε εμφάνιση τοξικών εκδηλώσεων από το νευρικό σύστημα η θεραπεία διακόπτεται.

Τρόπος χορήγησης

Χορηγείται σε δόση 4 mg/m² σε εφάπαξ ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (bolus) ή διαλυμένη σε 50 ml δεξτρόζης ή NaCl σε 20-30 min κάθε 2η εβδομάδα. Δεν συνιστάται η υπέρβαση των δόσεων. Δεν έχει καταγραφεί βλάβη των ιστών από εξαγγείωση του φαρμάκου.

Δεν έχει προσδιορισθεί η άριστη διάρκεια της θεραπείας. Απουσία μείζονος τοξικότητας και εφόσον συνεχίζει να παρατηρείται βελτίωση της κατάστασης του αρρώστου η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την επίτευξη πλήρους ύφεσης. Μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης συνιστάται η χορήγηση δύο επιπλέον κύκλων θεραπείας αν και η χρησιμότητά τους δεν έχει επιβεβαιωθεί. Μετά εξάμηνο θεραπεία με πεντοστατίνη εκτιμάται η ανταπόκριση στη θεραπεία. Απουσία πλήρους ή μερικής υφέσεως η θεραπεία διακόπτεται. Παρουσία μερικής υφέσεως η θεραπεία συνεχίζεται με σκοπό την επίτευξη πλήρους υφέσεως. Αν με την συμπλήρωση δωδεκαμήνου θεραπείας η καλύτερη επιτευχθείσα ανταπόκριση είναι μερική ύφεση η θεραπεία διακόπτεται.

Επί εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών απαιτείται αναβολή μεμονωμένων

δόσεων ή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία αναστέλλεται επί εμφάνισης εκτεταμένου ή σοβαρού εξανθήματος, και αναστέλλεται ή διακόπτεται επί εμφάνισης νευροτοξικότητας. Η θεραπεία αναστέλλεται επί εμφάνισης ενεργού λοιμώξεως κατά την θεραπεία και μπορεί να επαναληφθεί όταν η λοίμωξη ελεγχθεί.

Δοσολογία σε αρρώστους με κυτταροπενίες

Σε αρρώστους με αναιμία, ουδετεροπενία ή θρομβοπενία κατά την διάγνωση ή/και την έναρξη της θεραπείας δεν συνιστάται μείωση της δοσολογίας της πεντοστατίνης. Επιπλέον, σε εμφάνιση αναιμίας και θρομβοπενίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν συνιστάται μείωση των δόσεων. Η χορήγηση πεντοστατίνης αναβάλλεται αν ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων πέσει κάτω από τα 200/mm³ σε αρρώστους με αρχικό αριθμό ουδετεροφίλων μεγαλύτερο των 500/mm³ και επαναλαμβάνεται όταν τα ουδετερόφιλα επανέλθουν στα επίπεδα που είχαν πριν την θεραπεία.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η εμπειρία σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min) είναι περιορισμένη. Δύο άρρωστοι με κάθαρση κρεατινίνης 50 ως 60 ml/min πέτυχαν πλήρη ύφεση δίχως ασυνήθιστες παρενέργειες λαμβάνοντας 2 mg/m² πεντοστατίνης. Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας δεν συνιστάται η χορήγησή της σε αρρώστους με κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min.

Ηπατική ανεπάρκεια

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας η θεραπεία αρρώστων με παθολογική ηπατική λειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή και υπό αυστηρό έλεγχο.

Σταθερότητα-Φύλαξη: Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°-8°C). Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 8 ωρών.

ΚΥΤΑΡΑΒΙΝΗ

Συνώνυμα: 1-β-D-αραβινοφουρανοσυλκυτοσίνη, Cytarabine, Ara-C, ARACYTIN® Vials 100mg, Vials 500mg.

Η κυταραβίνη απομονώθηκε αρχικά από το σπόγγο *Cryptothethya crypta* και διαφέρει από την κυτιδίνη, που είναι η φυσιολογικά ανευρισκόμενη πυριμιδίνη, στο ότι η αραβινόζη αντικαθιστά την ριβόζη.

Μηχανισμός δράσης

Η κυταραβίνη είναι νουκλεοσίδιο ανάλογο της πυριμιδίνης με αντινεοπλασματική δράση που εκδηλώνεται μέσω αναστολή της σύνθεσης του DNA. Έχει επιπλέον και αντιική και ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα. Η λεπτομερής μελέτη του κυταροτοξικού της μηχανισμού *in vitro* έδειξε ότι η πρωταρχική της δράση συνίσταται στην αναστολή σύνθεσης της δεοξυκυτιδίνης αλλά και της αναστολής της κυτιδιλικής κινάσης και της ενσωμάτωσής της στα πυρηνικά οξέα.

Φαρμακοκινητική

Λόγω της παρουσίας υψηλών συγκεντρώσεων δεαμινάσης της κυτιδίνης στον γαστρεντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ δεν είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται από το στόμα. Χορηγείται ταχέως ενδοφλεβίως, σε εικοσιτετράωρη ενδοφλέβια έγχυση, υποδόρια και ενδορραχιαία. ΔΕΝ χορηγείται ενδομυϊκά. Το φάρμακο απαμινούται ταχέως στο ήπαρ και εξαφανίζεται από το πλάσμα με χρόνο ημιζωής 7-20 λεπτά. Η συγκέντρωση στο Ε.Ν.Υ. φθάνει στο 50% της σύγχρονης συγκέντρωσης στο πλάσμα 2 ώρες μετά την έναρξη της ενδοφλέβιας

έγχυσής του. Η ταχεία αδρανοποίηση του φαρμάκου και η εξάρτηση της κυταροτοξικότητάς του από την φάση S του κυτταρικού κύκλου καθιστούν την συνεχή ενδοφλέβια έγχυση τον προτιμώμενο τρόπο χορήγησης. Με τα σχήματα υψηλών δόσεων (3gr/m²) επιτυγχάνονται επίπεδα πλάσματος εκατονταπλάσια των επιτυχανόμενων με τις συμβατικές δόσεις και ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα επιμηκύνεται στις 6 σχεδόν ώρες. Η ενδορραχιαία χορήγηση προκαλεί υψηλά επίπεδα κυταραβίνης στο Ε.Ν.Υ. που, λόγω των χαμηλών επιπέδων δεαμινάσης της κυτιδίνης σ' αυτό, χαμηλώνουν βραδέως.

Ενδείξεις

Η κυταραβίνη χρησιμοποιείται σε συμβατικές δόσεις σε συνεχή στάγδην έγχυση και υποδόρια και σε υψηλές δόσεις με ή χωρίς διάσωση του μυελού με αυτομεταμόσχευση ή/και με αυξητικούς παράγοντες σε συνδυασμό με άλλα κυταροτοξικά φάρμακα για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (πρωτοπαθώς και σε υποτροπή) καθώς και στη θεραπεία της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας και των μη Hodgkin λεμφωμάτων. Χρησιμοποιείται επίσης σε χαμηλές δόσεις για τη θεραπεία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων.

Αντενδείξεις: Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιμοποιητικό: Λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία, μεγαλοβλαστοειδής αντίδραση, ουδετεροπενικός πυρετός.

Νευρικό σύστημα: Επί υψηλών δόσεων παρεγκεφαλιδική εκφύλιση, βαρεία μη αναστρέψιμη παρεγκεφαλιδική αταξία. Επί ενδορραχιαίας έγχυσης λευκοεγκεφαλοπάθεια.

Γαστρεντερικό: Ήπιο εμετογόνο. Ναυ-

τία, έμετοι, στοματίτιδα, διάρροια, αύξη-
ση των ηπατικών ενζύμων.

Λοιπά: Πυρετός, σηψαιμία, χημική επιπεφυκίτις επί υψηλών δόσεων (προλαμβάνεται με την χορήγηση κορτιζονούχου κολλυρίου), παγκρεατίτιδα, χημική κυτταρίτιδα επί εξαγγειώσεως, χημική φλεβίτιδα, σύνδρομο κυταραβίνης (πυρετός, μυαλγίες, πόνοι των οστών, θωρακικό άλγος, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κακουχία και επιπεφυκίτις που συνήθως εμφανίζονται 6-12 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου).

Αλληλεπιδράσεις: Η 5-φθοριοκυτοσίνη δεν πρέπει να χορηγείται σύγχρονα με την κυταραβίνη καθώς η θεραπευτική της δραστηριότητα μηδενίζεται από την συγχορήγηση. Σε αρρώστους που λαμβάνουν β-ακετυλδιγοξίνη και χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιέχουν κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, πρεδνιζόνη, και κυταραβίνη ή προκαρβαζίνη έχει παρατηρηθεί αναστρέψιμη μείωση των επιπέδων σταθερής κατάστασης της διγοξίνης και της νεφρικής απέκκρισης γλυκοσιδών. Τα επίπεδα σταθερής κατάστασης της διγοξίνης δεν επηρεάζονται.

Τρόπος χορήγησης: Η δοσολογία και ο χρονισμός εξαρτώνται από το εφαρμοζόμενο σχήμα θεραπείας. Ταχεία χορήγηση ενδοφλεβίως 2 mg/kg/ημέρα επί 10 ημέρες. Επί μη ικανοποιητικής αιματολογικής ανταπόκρισης η δόση μπορεί να διπλασιασθεί. Συνεχής στάγδην έγχυση σε δόση 0,5-1,0 mg/kg/ημέρα επί 10 ημέρες. Επί μη ικανοποιητικής αιματολογικής ανταπόκρισης η δόση μπορεί να διπλασιασθεί. Υποδόρια σε δόση 75-100 mg/m² ημερησίως επί 7 ημέρες. Ενδοφλεβίως 75-500 mg/m² την ημέρα για 7 ημέρες. Επαναλαμβάνεται κάθε 2-4 εβδομάδες. Σε διαλείπουσα χορήγηση 3-5

mg/kg/ημέρα επί πενθήμερο και επανάληψη μετά 2 ως 9 ημέρες ανάλογα με την τοξικότητα.

Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου. Διάλυση με 5ml διασπασταμένο νερό. Η συνολική ημερήσια δόση μπορεί στη συνέχεια να διαλυθεί με διάλυμα δεξτρόζης 5% ή φυσιολογικό ορό. Μετά τη διάλυσή του το φάρμακο είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου επί 5 ημέρες. Άν πρόκειται να χορηγηθεί ενδορραχιαία να μη διαλύεται σε απεσταγμένο νερό αλλά σε ελεύθερο συντηρητικών φυσιολογικό ορό και να χορηγείται άμεσα.

ΦΛΟΥΝΤΑΡΑΜΠΙΝΗ

Συνώνυμα: 2F-ara-AMP, Φωσφορική 9-β-D-αραβινοφουρανοσυλ-αδενίνη, FLUDARA® Vials 50mg, Tabl. 10mg.

Είναι νεότερο νουκλεοσίδιο, ανάλογο του αντιικού φαρμάκου Ara-A, πλέον υδατοδιαλυτό που δεν διασπάται με απαμίνωση τόσο γρήγορα.

Μηχανισμός δράσης

Δρά σαν προφάρμακο και αποφωσφορυλιώνεται προς 2-φθόριο-αδενινη-αραβινοσίδη. Στη συνέχεια παραλαμβάνεται από τα κύτταρα όπου φωσφορυλιώνεται ενδοκυτταρίως από την κινάση της δεοξυκυτιδίνης στον δραστικό τριφωσφορικό μεταβολίτη 2F-ara-ATP. Ο μεταβολίτης αυτός αναστέλλει την ριβονουκλεοτιδιακή αναγωγή, την πολυμεράση a/d και ε του DNA, την προίμαση του DNA, και την λιγκάση του DNA, οδηγώντας τελικά στην αναστολή σύνθεσης του DNA. Επιπλέον αναστέλλει μερικά την πολυμεράση II του RNA που οδηγεί ακόλουθα στην μείωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Όλες οι δράσεις του φαρμάκου που αναφέρθηκαν οδηγούν στην αναστολή της κυτταρικής αύξησης, και πυροδοτούν τον κατακερματισμό

του DNA και τον κυτταρικό θάνατο μέσω της απόπτωσης.

Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της φλουνταραμπίνης έχει μελετηθεί μετά ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση, βραχείας διάρκειας συνεχή έγχυση και μακράς διάρκειας συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Μετά μία ενδοφλέβια χορήγηση σε δόση 25 mg/m² διάρκειας 30 λεπτών πέτυχε την μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα των 3,5 ως 3,7 μM στο τέλος της εγχύσεως. Μετά την πέμπτη δόση η αντίστοιχη συγκέντρωση στο πλάσμα άφτασε τα 4,4 ως 4,8 μM στο τέλος της έγχυσης. Στη διάρκεια πενήντημερου σχήματος θεραπείας τα επίπεδα του πλάσματος διπλασιάστηκαν. Δεν αναμένεται περαιτέρω συσσώρευση μετά από επόμενους κύκλους θεραπείας. Μετά την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης η καμπύλη είναι τριφασική με αρχικό χρόνο ημιζωής 5 περίπου λεπτών, ενδιάμεση ημιζωή 1-2 ωρών και τελική ημιζωή περίπου 20 ωρών.

Η μέση κάθαρση πλάσματος της φλουνταραμπίνης είναι 79±40 ml/min/m² (2,2±1,2 ml/min/kg) και ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) 83±55 l/m² (2,4±1,6 l/kg). Τα επίπεδα του πλάσματος και οι περιοχές κάτω από την καμπύλη επιπέδων στο πλάσμα/χρόνου αυξάνουν γραμμικά με την αύξηση της δόσης ενώ οι χρόνοι ημιζωής, η κάθαρση του πλάσματος και οι όγκοι κατανομής παραμένουν σταθεροί ανεξάρτητα από την δόση και είναι χαρακτηριστικοί συμπεριφορές γραμμικής δόσης.

Τα χαρακτηριστικά εμφάνισης της ουδετεροπενίας και της αναιμίας δείχνουν ότι η κυτταροτοξικότητα της φλουνταραμπίνης επί της αιμοποίησης είναι δόσεξαρτώμενη.

Η απομάκρυνση της φλουνταραμπίνης γίνεται κύρια με τη νεφρική απέκκριση. Το 40% ως 60% της ενδοφλέβια χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται στα ούρα. Αρρωστοί με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία εμφανίζουν μειωμένη κάθαρση συνολικού σώματος ενδεικτική της ανάγκης προσαρμογής των δόσεων επί νεφρικής ανεπάρκειας. Σε *in vitro* μελέτες με ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος δεν απεκάλυψαν μεγάλη τάση δέσμευσής της.

Η τριφωσφορική 2F-ara-ATP είναι ο μείζονος σημασίας ενδοκυττάριος μεταβολίτης της καθώς και ο μόνος μεταβολίτης της με γνωστή κυτταροτοξική δραστηριότητα. Τα μέγιστα επίπεδα συγκέντρωσης της 2F-ara-ATP σε λευχαιμικά κύτταρα αρρώστων με ΧΛΛ παρατηρήθηκαν σε 4 ώρες κατά μέσο όρο και έδειξαν σημαντική ποικιλία με μέση μέγιστη τιμή 20 μM. Τα επίπεδα της 2F-ara-ATP στα λευχαιμικά κύτταρα ήσαν πάντα σημαντικά υψηλότερα από τα μέγιστα επίπεδά της στο πλάσμα ώστε είναι καταφανής η συσσώρευσή της στα κύτταρα-στόχους. Σε επώαση λευχαιμικών κυττάρων *in vitro* με 2F-ara-A φάνηκε ότι υπάρχει γραμμική συσχέτιση της έκθεσης στο φάρμακο (γινόμενο συγκέντρωσης του φαρμάκου επί τον χρόνο επώασης) και ενδοκυτταρίου εμπλουτισμού. Η απομάκρυνση της 2F-ara-A από τα κύτταρα-στόχους έδειξε τιμές μέσης ημιζωής από 15 ως 23 ώρες.

Δεν έχει βρεθεί ξεκάθαρη συσχέτιση της φαρμακοκινητικής της φλουνταραμπίνης και της θεραπευτικής της δραστηριότητας.

Ενδείξεις

Η φλουνταραμπίνη είναι δραστική στην χρόνια λεμφογενή λευχαιμία από Β κύτταρα με επάρκεια μυελού, και στα

χαμηλής κακοήθειας λεμφώματα με προχωρημένο στάδιο της νόσου (στάδιο κατά Rai III/IV [Binet στάδιο C]), ή πρώιμο στάδιο (Rai I/II [Binet stage A/B]) και σχετιζόμενη με τη νόσο συμπτωματολογία ή ενδείξεις προϊούσας νόσου. Στους συμπαγείς όγκους η αποτελεσματικότητά της είναι περιορισμένη.

Αντενδείξεις: Γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή τα έκδοχά του, νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min, μη αντισταθμιζόμενη αιμολυτική αναιμία, προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η τοξικότητά της περιλαμβάνει μυελοκαταστολή, νευροτοξικότητα, ναυτία, εμέτους και διάμεση πνευμονίτιδα.

Αιμοποιητικό: Βαρεία μυελοκαταστολή με αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία. Ο μέσος χρόνος ως την εμφάνιση του ναδίρ είναι 13 ημέρες (3 ως 25) για την κοκκιδώδη σειρά και 16 ημέρες (2 ως 32) για τα αιμοπετάλια. Οι άρρωστοι συνήθως έχουν καταπιεσμένο μυελό είτε από την νόσο τους ή και από προηγηθείσες μυελοκατασταλτικές θεραπείες. Η εμφανιζόμενη μυελοκαταστολή είναι σωρευτική. Η παρατεταμένη μείωση των T-λεμφοκυττάρων οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων. Σπάνια εμφανίζεται μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε αρρώστους που πήραν θεραπεία με φλουνταραμπίνη, αλκυλιούντες παράγοντες και αντιβιοτικά. Διαφοροί, στοματίτιδα, ανορεξία.

Κυκλοφορικό: Σπάνια συμφορητική καρδιοπάθεια ή αρρυθμία.

Αναπνευστικό: Πνευμονία, αντιδράσεις πνευμονικής υπερευαισθησίας, πνευμονικά διηθήματα, πνευμονική ίνωση, δύσπνοια, βήχας.

Νευρικό-αισθητήρια: Συχνά περιφερική νευροπάθεια. Σπάνια σύγχυση, κόμα, διέγερση, σπασμοί. Σπάνια οπτική νευρίτιδα, οπτική νευροπάθεια, τύφλωση.

Ουρογεννητικό: Σπάνια αιμορραγική κυστίτιδα.

Δέρμα: Συχνά εξάνθημα. Σπάνια σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμολύση (σύνδρομο Lyell).

Γενικά: Συχνά οίδημα, κακουχία, αδυναμία, πυρετός, ρίγη, λοιμώξεις. Σύνδρομο ταχείας λύσεως του όγκου. Σπάνια αύξηση των ηπατικών ή παγκρεατικών ενζύμων.

Αλληλεπιδράσεις: Σε κλινική μελέτη που συγχωρηγήθηκαν φλουνταραμπίνη και πεντοστατίνη για την θεραπεία ανθεκτικής χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας παρατηρήθηκε απaráδεκτα υψηλή συχνότητα εμφάνισης θανατηφόρου πνευμονικής τοξικότητας. Ως εκ τούτου η συνδυασμένη θεραπεία φλουνταραμπίνης και πεντοστατίνης δεν συνιστάται.

Η θεραπευτική δραστηριότητα της φλουνταραμπίνης μπορεί να μειώνεται από την χορήγηση διπυριδαμόλης και άλλων αναστολέων της πρόσληψης της αδενοσίνης.

Σε κλινικές μελέτες και in vitro πειράματα με καρκινικές κυτταρικές σειρές φάνηκε ότι τα ενδοκυττάρια επίπεδα του Ara-CTP σε λευχαιμικά κύτταρα αυξάνουν (μέγιστη συγκέντρωση και ενδοκυττάριο AUC) σε συνδυασμένη θεραπεία φλουνταραμπίνης και αραουσίνης.

Προσοχή στη χορήγηση

Η φλουνταραμπίνη έχει συσχετισθεί με βαρείς νευρολογικές παρενέργειες που περιλαμβάνουν τύφλωση, κόμα και θάνατο. Η βαρεία αυτή νευρολογική τοξικότητα εμφανίστηκε στο 36% των αρρώστων που πήραν θεραπεία τετρα-

πλάσια περίπου (96 mg/m²/ημέρα για 5 ως 7 ημέρες) από αυτή που συνιστάται για τη θεραπεία της ΧΛΑ. Στις συνιστώμενες δόσεις η σοβαρή νευρολογική τοξικότητα είναι σπάνια (κώμα, σπασμοί, διέγερση) ή ασυνήθεις (σύγχυση). Η μακροχρόνια επίδραση της φλουνταραμπίνης στο ΚΝΣ στις συνιστώμενες δόσεις φαίνεται να είναι καλά ανεκτή. Σε μερικές μελέτες χορηγήθηκαν 26 συνεχείς κύκλοι θεραπείας δίχως την εμφάνιση νευρολογικών παρενεργειών.

Τρόπος χορήγησης: Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg/m² χορηγούμενη ενδοφλέβια σε 5 συνεχείς ημέρες κάθε 28 ημέρες. Χορηγείται είτε ταχέως ενδοφλεβίως αφού αραιωθεί σε 10 ml φυσιολογικού ορού είτε εγχέεται σε 30 λεπτά αφού αραιωθεί σε 100 ml φυσιολογικού ορού. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την επιτυχία της και την τοξικότητα.

Επί ήπιας νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 70 ml/min) η δόση πρέπει να μειώνεται στο 50%. Επί κάθαρσης κρεατινίνης <30 ml/min η χορήγηση φλουνταραμπίνης δεν ενδείκνυται.

6-THIOGUANINE

Συνώνυμα: 2,αμινο-1,7-διυδρο-γΗ-πουρινο-6-θειόνη, LANVIS® Tabl. 40mg.

Η θειογουανίνη είναι σουλφυδριλικό ανάλογο της γουανίνης και λειτουργεί σαν αντιμεταβολίτης της πουρίνης. Συνετέθη από τους Hitching και Elion το 1955. Διαφέρει από την φυσικά ανευρισκόμενη πουρίνη, τη γουανίνη, κατά το ότι έχει υποκατασταθεί η 6-υδροξυλιομάδα με ομάδα θειόλης. Μπαίνει εύκολα στο κυτταρόπλασμα όπου και μετατρέπεται σε δραστικό νουκλεοτίδιο από το ένζυμο υποξανθινο-γουανινο-φωσφοριβοσυλο-τρανσφεράση.

Μηχανισμός δράσης

Ενεργοποιείται μεταβολιζόμενη στο νουκλεοτίδιο θειογουανιλικό οξύ. Οι μεταβολίτες της θειογουανίνης αναστέλλουν την de novo σύνθεση πουρινών και τις εσωτερικές μετατροπές των πουρινονουκλεοτιδίων. Ενσωματώνεται στα πυρηνικά οξέα και η ενσωμάτωση στο DNA είναι υπεύθυνη για την κυτταροτοξικότητά της. Συνήθως υπάρχει διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ θειογουανίνης και μερκαπτοπουρίνης.

Φαρμακοκινητική

Χορηγείται από το στόμα παρά το ότι η απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι αστάθμητη και μερική ώστε μόνο το 30-50% του χορηγούμενου φαρμάκου μπαίνει στη συστηματική κυκλοφορία. Ο χρόνος ημιζωής της θειογουανίνης στο πλάσμα είναι 90 λεπτά.

Η θειογουανίνη μεταβολίζεται in vivo σε μεγάλο βαθμό. Υπάρχουν 2 κύριες καταβολικές οδοί: κυρίως μεθυλίωση σε 2-αμινο-6-μεθυλο-θειοπουρίνη, και, σε μικρότερο ποσοστό, απαμίνωση σε 2-υδροξυ-6-μερκαπτοπουρίνη, που ακολουθείται από οξειδωση σε 6-θειουρικό οξύ.

Μελέτες με ραδιενεργό θειογουανίνη έδειξαν ότι το μέγιστο επίπεδο του αίματος επιτυγχάνονται σε 8-10 ώρες μετά την από το στόμα χορήγηση, που ακολουθείται από βραδεία κάθοδο. Η μέγιστη συγκέντρωση των 61 ως 118 nmol/ml επιτυγχάνεται στο αίμα μετά ενδοφλέβια χορήγηση 1 ως 1,2 gr θειογουανίνης/m². Τα επίπεδα στο πλάσμα μειούνται με διεκθετική καμπύλη με αρχική και καταληκτική ημιζωή 3 και 5,9 ωρών αντίστοιχα.

Μετά την από το στόμα χορήγηση σε δόση 100 mg/m² τα μέγιστα επίπεδα του πλάσματος εμφανίζονται στις 2 ως 4 ώρες και βρίσκονται μεταξύ 0,03 και 0,94

nmol/ml. Τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μειώνονται με σύγχρονη λήψη τροφής ή επί παρουσίας εμετών.

Ενδείξεις

Η 6-θειογουανίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα για τη θεραπεία της οξείας λευχαιμίας και κυρίως της οξεία μυελογενούς και της οξείας λεμφοβλαστικής. Χρησιμοποιείται επίσης στην θεραπεία της χρόνιας κοκκιοκυτταρικής λευχαιμίας

Αντενδείξεις: Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Μυελοκαταστολή με προεξάρχουσα την λευκοπενία και την θρομβοπενία ενώ η αναιμία είναι λιγότερο συχνή. Ανοσοκαταστολή.

Γαστρεντερικές: Συχνές στοματίτιδα, γαστρεντερική δυνανεξία. Σπανιότερα ναυτία, έμετοι, διάρροια. Σπάνια εντερική νέκρωση και διάτρηση.

Ηπατο-χολικές: Πολύ συχνά σε μακροχρόνια χορήγηση συντήρησης της ύφεσης αναστρέψιμος χολοστατικός ίκτερος οφειλόμενος σε αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη (υπερχολερρυθραιμία, ηπατομεγαλία, αύξηση του βάρους λόγω κατακράτησης υγρών, ασκίτις, πυλαία υπέρταση, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ίκτερος). Σπάνια κεντρολοβιακή ηπατική νέκρωση σε αρρώστους που υποβάλλονται σε συνδυασμένη πολυχημειοθεραπεία, αντισυλληπτικά, υψηλές δόσεις θειογουανίνης και αλκοόλη.

Αλληλεπιδράσεις: Άτομα με κληρονομική ανεπάρκεια του ενζύμου μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) εμφανίζουν ασυνήθιστη ευαισθησία στην μυελοκατασταλτική δράση της θειογουανίνης. Η συγχορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν την TPMT όπως

η ολσαλαζίνη, η μεσαλαζίνη ή η σουλφασαλαζίνη επιτείνουν περαιτέρω την μυελοτοξικότητα της θειογουανίνης.

Η ανεπάρκεια του ενζύμου γουανινοφωσφοριβοσυλο τρανσφεράση της υποξανθίνης που είναι υπεύθυνο για την μετατροπή της θειογουανίνης στον ενεργό της μεταβολίτη μπορεί να ευθύνεται για την εμφανιζόμενη αντοχή σε αρκετούς αρρώστους όπως οι πάσχοντες από το σύνδρομο Lesch-Nyhan.

Τρόπος χορήγησης: Χορηγείται από το στόμα. Η δόση και η διάρκεια χορήγησης εξαρτάται από το εφαρμοζόμενο σχήμα θεραπείας. Συνήθως χορηγούνται 100 ως 200 mg/m²/ημέρα. Η χορήγηση διακόπτεται επί εμφάνισης ηπατικής τοξικότητας. Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου.

6-MERCAPTOPURINE

Συνώνυμα: 1,7-διυδρο-6H-πουρινο-6-θειόνη, PURINETHOL® Tabl. 50mg.

Η μερκαπτοπουρίνη είναι σουλφυδρικό ανάλογο της υποξανθίνης και λειτουργεί σαν αντιμεταβολίτης της πουρίνης. Συνετέθη από τους Hitching και Elion το 1954.

Μηχανισμός δράσης

Η μερκαπτοπουρίνη είναι αδρανές προφάρμακο που λειτουργεί ως ανταγωνιστής της πουρίνης που για να εμφανίσει την κυτταροτοξικότητά της απαιτείται η πρόσληψη της από τα κύτταρα και ο ενδοκυττάριος αναβολισμός της σε θειογουανίνη. Οι μεταβολίτες της αναστέλλουν την de novo σύνθεση πουρινών και τις εσωτερικές μετατροπές των πουρινο-νουκλεοτιδίων. Ενσωματώνεται στα πυρηνικά οξέα και η ενσωμάτωση στο DNA είναι υπεύθυνη για την κυτταροτοξικότητά της.

Φαρμακοκινητική

Η βιοδιαθεσιμότητα της μερκαπτο-

πουρίνης όταν χορηγείται από το στόμα σε δόση 75mg/m² ποικίλλει ευρέως από άτομο σε άτομο λόγω του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Χορηγούμενη στην ίδια δοσολογία σε παιδιατρικούς αρρώστους η βιοδιαθεσιμότητα ποικίλλει από 5 ως 37% με μέση τιμή 16%.

Ο χρόνος ημιζωής της μερκαπτοπουρίνης στην φάση απομάκρυνσης είναι 90±30 λεπτά αλλά οι ενεργοί μεταβολίτες έχουν ημιζωή περίπου 5 ώρες και η ολική κάθαρση είναι 719±610 ml/min/m². Μετά την από το στόμα χορήγηση σε δόσεις από 50 ως 165 mg/m² δεν επιτυγχάνονται ανιχνεύσιμα επίπεδα στο ΕΝΥ (<0,18 micromol/L).

Η απομάκρυνσή της από την κυκλοφορία γίνεται κύρια με μεταβολική της μετατροπή ενώ μικρό μόνο ποσοστό της χορηγηθείσας ποσότητας του φαρμάκου (7%) αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα εντός 12 ωρών από τη χορήγηση του φαρμάκου. Η 6-μερκαπτοπουρίνη μεταβολίζεται από την οξειδάση της ξανθίνης στο μη δραστικό 6-θειουρικό οξύ το οποίο και αποβάλλεται στα ούρα. Η αντίδραση αυτή αναστέλλεται από τη δράση της αλλοπουρινόλης.

Ενδείξεις

Η 6-μερκαπτοπουρίνη χρησιμοποιείται για την θεραπεία της οξείας λευχαιμίας. Χρησιμεύει στην θεραπεία ένταξης ύφεσης κύρια όμως χρησιμοποιείται στην θεραπεία συντηρήσεως της ύφεσης στη οξεία λεμφοβλαστική και την οξεία μυελογενή λευχαιμία. Χρησιμεύει επίσης στην θεραπεία της χρόνιας κοκκιοκυταρικής λευχαιμίας.

Αντενδείξεις: Γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο ή τα έκδοχά του, προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιμοποιητικό: Κύρια παρενέργεια είναι η μυελοκαταστολή που οδηγεί σε λευκοπενία και θρομβοπενία. Η αναιμία είναι σπάνια. Ανοσοκαταστολή.

Γαστρεντερικό: Ναυτία, έμετοι, στοματίτιδα, διάρροια, ανορεξία, ελκώσεις του στόματος, εντερικές εξελκώσεις, παγκρεατίτιδα.

Ηπατο-χολικό: Αναστρέψιμος χολοστατικός ίκτερος, ηπατική νέκρωση,

Αναπνευστικό: Πνευμονική ίνωση.

Λοιπά: Αλωπεκία, φαρμακευτικός πυρετός, δερματικά εξανθήματα, παροδική ολιγοσπερμία.

Αλληλεπιδράσεις:

Όταν συγχορηγείται αλλοπουρινόλη και μερκαπτοπουρίνη η δόση της μερκαπτοπουρίνης πρέπει να μειώνεται στο 25% λόγω μειωμένου ρυθμού καταβολισμού της. Επί συγχορήγησης με από το στόμα αντιπηκτικά μπορεί να μειώνεται το αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Η συγχορήγηση φαρμάκων που αναστέλουν την TPMT όπως η ολσαλαζίνη, η μεσαλαζίνη ή η σουλφασαλαζίνη επιτείνουν περαιτέρω την μυελοτοξικότητα της μερκαπτοπουρίνης.

Τρόπος χορήγησης: Χορηγείται αποκλειστικά από το στόμα. Μείωση της δόσης κατά 25% όταν χορηγείται συγχρόνως αλλοπουρινόλη. Η εναρκτήρια δοσολογία σε ενήλικες και παιδιά είναι 2,5 mg/kg ημερησίως ή 50-75 mg/m² ημερησίως. Η δόση και η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου καθορίζεται από το ακολουθούμενο σχήμα θεραπείας και πρέπει να προσαρμόζεται σε κάθε άρρωστο ανάλογα. Η δόση μειώνεται σε αρρώστους με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου σε ξηρό μέρος.

ΤΕΓΚΑΦΟΥΡΗ

Συνώνυμα: N-1-(2'-τετραϋδροφουρουλο)-5-φθοριουρακίλη, Tegafur, FTORAFUR® Amp. 400mg και Caps. 400mg.

Αποτελεί ουσιαστικά προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης μιάς και μετά την από το στόμα ή την ενδοφλέβια χορήγηση της διασπάται από την φωσφορυλάση της πυριμιδινο-νουκλεοσίδης και απελευθερώνεται 5-φθοριουρακίλη που αποτελεί τον δραστικό αντινεοπλασματικό παράγοντα. Η τοξικότητά της είναι σημαντικά μικρότερη της 5-φθοριουρακίλης ενώ η αποτελεσματικότητά της στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του μαστού θεωρείται ότι υπερέρχει εκείνης της 5-φθοριουρακίλης. Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου. Χορηγείται αργά ενδοφλέβια ή και από το στόμα.

Φαρμακοκινητική

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα είναι 2 ώρες. Μετά την αρχική ταχεία μείωση της πυκνότητας στο πλάσμα παραμένει σε σημαντικά υψηλά επίπεδα πέραν των 24 ωρών (διεκθετική καμπύλη κάθαρσης). Το φάρμακο καθαίρεται κυρίως από το ήπαρ ενώ μικρή μόνο ποσότητά του ανευρίσκεται στα ούρα. Η απορρόφησή του από το γαστρεντερικό σωλήνα είναι ικανοποιητική. Εμφανίζεται στο πλάσμα 2 περίπου ώρες μετά τη χορήγηση και η φαρμακοκινητική του προσομοιάζει εκείνη της ενδοφλεβίου χορηγήσεως (διεκθετική καμπύλη κάθαρσης).

Η τεγκαφούρη *in vitro* μεταβολίζεται εν μέρει από το CYP2A6. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χορηγούνται συγχρόνως ουσίες που αποτελούν υπόστρωμα ή αναστολείς του ενζύμου CYP2A6 όπως η κουμαρίνη και τα παράγωγά της, η μεθοξυπροραλένη, η κλο-

τριμαζόλη, η κετοконаζόλη, και η μικοναζόλη.

Ενδείξεις

Η τεγκαφούρη χρησιμοποιείται είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα για τη θεραπεία αδενοκαρκινωμάτων του πεπτικού, του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου.

Αντενδείξεις

Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση, γαλουχία, γνωστή υπερευαισθησία στο 5-FU ή τα έκδοχα, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, γνωστή ανεπάρκεια του ηπατικού CYP2A6.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Μέτρια μυελοτοξικότητα (θρομβοπενία, λευκοπενία).

Γαστρεντερικές: Μέτρια εμετογόνο. Ναυτία, έμετοι, διάρροια, ανορεξία, βλεννογονίτιδα, στοματίτις, ξηροστομία, κοιλιακοί πόνοι, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ερυσές.

Δερματικές: Δερματίτιδα, υπέρχρωση του δέρματος, αλωπεκία, κνησμός, αλλεργικές αντιδράσεις (σπάνια).

Νευροτοξικότητα: Παρεγκεφαλική αταξία, ζάλη, υπόταση σε ταχεία ενδοφλέβια έγχυση.

Λοιπά: Δακρύρροια, επιπεφυκίτις, περιφερικό οίδημα, βήχας, στένωση δακρυϊκού πόρου (πολύ σπάνιο), πνευμονική εμβολή (πολύ σπάνιο).

Σε σχέση με την 5-φθοριουρακίλη το φάρμακο έχει λιγότερη μυελοτοξικότητα και μεγαλύτερη νευροτοξικότητα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλεβίως 1-2 g/m² επιφανείας σώματος την ημέρα για 3-5 ημέρες κάθε 3-4 εβδομάδες.

Σταθερότητα-Φύλαξη: Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου σε καλά πωματισμένα φιαλίδια που περιέχουν ξηρα-

ντικό μέσο.

ΟΥΡΑΚΙΛΗ – ΤΕΓΚΑΦΟΥΡΗ

Συνώνυμα: UFT® Caps περιέχει τεγκαφούρη 100 mg και ουρακίλη 224 mg.

Η ουρακίλη-τεγκαφούρη είναι συνδυασμός τεγκαφούρης και ουρακίλης σε σταθερή μοριακή αναλογία 1:4 που χορηγείται από το στόμα. Η ουρακίλη λειτουργεί ως ανταγωνιστικός αναστολέας της αποδόμησης της 5-φθοριοουρακίλης. *Μηχανισμός δράσης*

Η τεγκαφούρη αποτελεί προφάρμακο της 5-φθοριοουρακίλης μιάς και μετά την από το στόμα χορήγησή της διασπάται από την φωσφορύλαση της πυριμιδινο-νουκλεοσίδης και απελευθερώνεται 5-φθοριοουρακίλη που αποτελεί τον δραστικό αντινεοπλασματικό παράγοντα. Η ουρακίλη αναστέλει αναστρέψιμα την αφυδρογονάση της διυδροπυριμιδίνης (DPD) που πρωταρχικά καταβολίζει την 5-FU. Ο συνδυασμός έχει αντινεοπλασματική δράση με ένδειξη τον ορθοκολικό καρκίνο.

Φαρμακοκινητική

Η φαρμακοκινητική της μονής δόσης και της σταθερής κατάστασης στο πλάσμα της ουρακίλης-τεγκαφούρης έχουν αξιολογηθεί σε αρρώστους με κολοορθικό καρκίνο.

Απορρόφηση

Μετά την από το στόμα χορήγηση και τα δύο συστατικά απορροφώνται ταχέως. Η C_{max} για την τεγκαφούρη, την ουρακίλη, και την 5-FU επιτυγχάνονται σε 1 ως 2 ώρες. Η σύγχρονη χορήγηση φολλινικού ασβεστίου δεν τροποποίησε σημαντικά την φαρμακοκινητική του πλάσματος της τεγκαφούρης, της ουρακίλης, και της 5-FU. Αντιστοίχως, η ουρακίλη-τεγκαφούρη δεν επηρεάζει την απορρόφηση του φολλινικού ασβεστίου. Μετά από πλούσιο σε λίπος γεύμα η

AUC του πλάσματος για την ουρακίλη και την 5-FU ήταν κατά 66% και 37% χαμηλότερη αντίστοιχα σε σύγκριση με τις τιμές σε συνθήκες νηστείας. Η AUC του πλάσματος για την τεγκαφούρη δεν επηρεάζεται σημαντικά. Οι C_{max} ήταν μειωμένες και καθυστερημένες για την τεγκαφούρη, την ουρακίλη, και την 5-FU.

Κατανομή

Μετά την από το στόμα χορήγηση ουρακίλης-τεγκαφούρης οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο του συνδυασμού και μεμονωμένα της ουρακίλης παίρνουν την μορφή μονοεκθετικής καμπύλης απορρόφησης και απομάκρυνσης. Ο μέσος προφανής όγκος κατανομής για την τεγκαφούρη και την ουρακίλη σε σταθερή κατάσταση είναι 59 και 474 λίτρα αντίστοιχα. Η σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 52% για την τεγκαφούρη και αμελητέα για την ουρακίλη.

Μεταβολισμός

Η μετατροπή της τεγκαφούρης σε 5-FU γίνεται μέσω C-5' οξειδωσης από μικροσωμιακά ένζυμα και C-2' υδρόλυσης που γίνεται από κυτοσολικά (cytosolic) ένζυμα. Εν μέρει η μικροσωμιακή οξείδωση γίνεται από το CYP2A6. Τα κυτοσολικά ένζυμα που ευθύνονται για τον μεταβολισμό της τεγκαφούρης δεν είναι γνωστά. Άλλα μεταβολικά προϊόντα της τεγκαφούρης περιλαμβάνουν την 3'-υδροξυ-τεγκαφούρη, την 4'-υδροξυ-τεγκαφούρη και την διυδρο-τεγκαφούρη που είναι όλα λιγότερο κυτταροτοξικά απ' ό,τι η 5-FU. Ο μεταβολισμός της 5-FU που προέρχεται από την τεγκαφούρη ακολουθεί τις εσωτερικές οδούς μεταβολισμού *de novo* της ουρακίλης.

Απομάκρυνση

Λιγότερο από 20% της χορηγηθείσας

ποσότητας τεγκαφούρης αποβάλλεται αυτούσιο στα ούρα. Οι τελικές ημιζωές απομάκρυνσης για την τεγκαφούρη και την ουρακίλη είναι 11 ώρες και 20-40 λεπτά αντίστοιχα. Οι τρεις υδροξυμεταβολίτες της τεγκαφούρης αποβάλλονται στα ούρα. Η διάρκεια ημιζωής στο πλάσμα της S-τεγκαφούρης είναι 4,4 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της R-τεγκαφούρης (10,3 και 2,4 ώρες αντίστοιχα).

Μετά την από το στόμα χορήγηση 300 mg/m²/ημέρα ουρακίλης-τεγκαφούρης διηρημένη σε 3 δόσεις η συγκέντρωση τεγκαφούρης στο πλάσμα παραμένει >1.000 ng/mL. Η συγκέντρωση της ουρακίλης πέφτει γρήγορα στα 200 ng/mL ακολουθώντας την εμφάνιση της C_{max} της 5-FU στα 30 ως 60 λεπτά και παραμένει ανιχνεύσιμη (>1 ng/mL) στο μεταξύ των δόσεων οκτάωρο. Στην διάρκεια της 28ήμερης χορήγησης του φαρμάκου δεν παρατηρείται συσσώρευση τεγκαφούρης, ουρακίλης ή 5-FU.

Μετά αυξανόμενες από 100 ως 400 mg μονές δόσεις ουρακίλης-τεγκαφούρης από το στόμα η αύξηση της έκθεσης του πλάσματος στην τεγκαφούρη (C_{max} και AUC) ήταν αναλογική προς την δόση. Οι αυξήσεις της έκθεσης του πλάσματος για την ουρακίλη και την 5-FU ήταν μεγαλύτερες από αναλογικές προς την δόση.

Ενδείξεις

Η ουρακίλη-τεγκαφούρη χρησιμοποιείται είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα για τη θεραπεία αδενοκαρκινωμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού. Η δραστηριότητά της σε άλλης προέλευσης αδενοκαρκινώματα, π.χ. του μαστού, δεν έχει αποδειχθεί με κλινικές μελέτες.

Αντενδείξεις

Προϋπάρχουσα καταστολή του μυε-

λού, κύηση, γαλουχία, γνωστή υπερευαισθησία στο 5-FU, την ουρακίλη, την τεγκαφούρη ή τα έκδοχα, ηλικία μικρότερη των 18 ετών, σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, γνωστή ανεπάρκεια του ηπατικού CYP2A6, γνωστή ή πιθανολογούμενη ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης, σύγχρονη ή πρόσφατη θεραπεία με αναστολείς της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης όπως η μπριβουδίνη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Μέτρια μυελοτοξικότητα (θρομβοπενία, λευκοπενία, αναιμία). Σπάνια διαταραχές της πήξης, εμπύρετη ουδετεροπενία

Γαστρεντερικές: Μέτρια εμετογόνο. Ναυτία, έμετοι, διάρροια, ανορεξία, βλεννογονίτιδα, στοματίτις, ξηροστομία, κοιλιακοί πόνοι, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ερυγές.

Καρδιολογικές: Στηθάγχη, περιφερικό οίδημα, αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή (πολύ σπάνιο).

Δερματικές: Δερματίτιδα, υπέρχρωση του δέρματος, αλωπεκία, κνησμός, αλλεργικές αντιδράσεις (σπάνια), αποχρωματισμός του δέρματος, φωτοευαισθησία, ξηροδερμία, απολεπιστική δερματίτιδα, ονυχόλυση, εφίδρωση.

Νευροτοξικότητα: Δυσγευσία, ανοσμία, παροσμία, υπνηλία, ζάλη, αϋπνία, κατάθλιψη, παραισθήσεις, σύγχυση, απώλεια μνήμης, υπαισθησία, κινητικές διαταραχές.

Λοιπά: Ασθένεια, δακρύρροια, επιπεφυκίτις, βήχας, αφυδάτωση, καχεξία, μυαλγίες, αρθραλγίες, στένωση δακρυϊκού πόρου (πολύ σπάνιο).

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ημερήσια δόση της ουρακίλης-τεγκαφούρης σε ενήλικες είναι 300 mg/m²

τεγκαφούρης και 672 mg/m² ουρακίλης σε συνδυασμό με 90 mg φολλινικό ασβέστιο ανά ημέρα χορηγούμενα από το στόμα σε τρεις διηρημένες δόσεις ανά οκτάωρο για 28 συνεχόμενες ημέρες. Μετά επταήμερη διακοπή αρχίζει ο επόμενος κύκλος θεραπείας. Επί αιματολογικής τοξικότητας ή διάρροιας βαθμού 2 ή μεγαλύτερης αναβολή της θεραπείας μέχρι την αποκατάσταση.

ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΑΜΦΙΣΒΗΤΟΥΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΤΑΞΗΣ

ΑΜΣΑΚΡΙΝΗ

Συνώνυμα: Ακριδινυλο-ανισιδίδη, m-AMSA, AMSACRIN® Amp. 50mg και 100mg.

Μηχανισμός δράσης

Η αμσακρίνη είναι ένα από τα παράγωγα της ακριδίνης που έχει αποδειχθεί ότι έχουν αντινεοπλασματική δράση στη φάση του προκλινικού ελέγχου. Ενσωματώνεται στο DNA και προκαλεί ρήξεις των ελίκων του καθώς και σταυροειδείς δεσμούς με πρωτεΐνες.

Φαρμακοκινητική

Η τελική ημιζωή του φαρμάκου στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι 2,5 ώρες. Αποκαθαίρεται κυρίως από το ήπαρ. Μικρή μόνο ποσότητα αποβάλλεται διά των νεφρών.

Ενδείξεις

Η αμσακρίνη χρησιμοποιείται αποκλειστικά και μόνο στη θεραπεία της ανθεκτικής και υποτροπιάζουσας οξείας λευχαιμίας σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κυταραβίνη. Η πειραματική χρησιμοποίησή της στους συμπεγείς όγκους έχει δώσει απογοητευτικά αποτελέσματα.

Ειδικές προφυλάξεις - Τρόπος χορήγησης

Διατηρείται στο ψυγείο, ΔΕΝ διατηρείται μετά τη διάλυση. Διάλυση 50mg σε

50ml διασπασταγμένο νερό και στη συνέχεια σε 500ml δεξτρόσης 5%. Είναι ασύμβατο με χλωριονατριούχα διαλύματα. Να ΜΗΝ χρησιμοποιούνται φυσιολογικός ορός και πλαστικές σύριγγες. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε 60 λεπτά.

Αντενδείξεις: Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Έντονα μυελοτοξικό φάρμακο με προεξάρχουσα την ουδετεροπενία

Δερματολογικά: Αλωπεκία. Φλεβίτιδες. Νέκρωση του δέρματος και του υποδόριου επί εξαγγειώσεως του φαρμάκου.

Γαστρεντερικά: Μέτρια εμετογόνο. Μπορεί να προκαλέσει ναυτία, εμέτους, στοματίτιδα, βλεννογονίτιδα, Υπερχολερυθριναιμία στο 25% των αρρώστων.

Καρδιοτοξικότητα: Αρρυθμίες (ενίοτε θανατηφόρες, σε συσχέτιση με υποκαλιαιμία - τακτική παρακολούθηση ηλεκτρολυτών), επιμήκυνση του QT, διαταραχές του ST-T, πρώιμες κοιλιακές συστολές, ινιδισμός, καρδιακή ανακοπή, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η καρδιοτοξικότητα είναι λιγότερο συχνή από ότι με τις ανθρακυκλίνες. Για την εκδήλωση της καρδιοτοξικότητας ενοχοποιείται το χαμηλό κάλιο του ορού.

Σπασμοί.

Αλληλεπιδράσεις: Αύξηση της καρδιοτοξικότητας με σύγχρονη χορήγηση ανθρακυκλινών.

Τρόπος χορήγησης: Ενδοφλεβίως 75 mg/m² την ημέρα για 7 ημέρες. Επαλαμβάνεται κάθε 4 εβδομάδες.

ΕΣΤΡΑΜΟΥΣΤΙΝΗ

Συνώνυμα: Estramustine phosphate, ESTRACYT® Caps. 140mg και Vials 300mg.

Μηχανισμός δράσης

Αποτελεί σύμπλοκο οιστρογόνου και

αλκυλιούντος παράγοντος και ασκεί το κυτταροτοξικό της αποτέλεσμα χρησιμοποιώντας τους κυτταροτοξικούς μηχανισμούς αμφοτέρων. Το πλήρες μόριο δρα σαν αντιμιτωτικός παράγων. Μετά την υδρόλυση του καρβαμικού εστέρος οι μεταβολίτες δρουν γεφυρώνοντας τα απελευθερούμενα οιστρογόνα αναπτύσσοντας αντιγοναδοτροφική δραστηριότητα. Το χαμηλό επίπεδο παρενεργιών πιθανώς οφείλεται στη δέσμευσή της από πρωτεΐνη των νεοπλασματικών ιστών που οδηγεί στη συσσώρευσή της στον ιστό στόχο. Η κλινική της τοξικότητα καλύπτει το φάσμα τοξικότητας και των δύο φαρμακευτικών ομάδων.

Φαρμακοκινητική

Η νατριοφωσφορική εστραμουστίνη αποφωσφορυλιώνεται ταχέως στο έντερο και τον προστάτη προς εστραμουστίνη και εστρομουστίνη που συσσωρεύονται στον προστατικό ιστό. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα των μεταβολιτών αυτών είναι 10 ως 20 ώρες. Η εστραμουστίνη και η εστρομουστίνη μεταβολίζονται περαιτέρω πριν την απέκκρισή τους.

Ενδείξεις

Η εστραμουστίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, ειδικά στις περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνεται ή υποτροπιάζει με συμβατική θεραπεία με οιστρογόνα ή ορχεικτομή.

Αντενδείξεις

Πεπτικό έλκος, βαριά ηπατική ή καρδιακή ανεπάρκεια, προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, ευαισθησία στα οιστρογόνα ή/και τον αζωθυπερίτη, .

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Μέτρια μυελοτοξικό.

Δερματολογικά: Αλωπεκία.

Γαστρεντερικά: Ήπια εμετογόνο, δια-

ταραχές ηπατικής λειτουργίας. Ναυτία και έμετος συνήθως τις δύο πρώτες εβδομάδες.

Γυναικομαστία, ανικανότητα.

Καρδιοτοξικότητα: Κατακράτηση ύδατος, οίδημα, υπέρταση, αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων, καρδιοαγγειακά συμβάματα, συμφορητική καρδιακή αμепάρκεια, στεφανιαία ανεπάρκεια.

Νευροτοξικότητα: Μυική αδυναμία, κατάθλιψη, κεφαλαλγία, σύγχυση, και λήθαργος μπορούν να εμφανισθούν σπάνια.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας: Αλλεργικό δερματικό εξάνθημα, αγγειονευρωτικό οίδημα, οίδημα λάρυγγος, Αλληλεπιδράσεις

Το γάλα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και φάρμακα που περιέχουν ασβέστιο παρακωλύουν την απορρόφηση της εστραμουστίνης. Η εστραμουστίνη αντιδρά με αναστολείς του ACE και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειονευρωτικού οιδήματος.

Σταθερότητα-Φύλαξη: Διατηρείται στο ψυγείο.

Τρόπος χορήγησης: Καρκίνος του προστάτη 14 mg/kg/24ωρο σε 3 διακριτές δόσεις. Η λήψη του φαρμάκου πρέπει να γίνεται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το φαγητό. Δεν πρέπει να λαμβάνεται με γάλα ή προϊόντα γάλακτος.

ΕΞΑΜΕΘΥΛΜΕΛΑΜΙΝΗ

Συνώνυμα: Hexamethylmelamine, Hexalen, 2,4,6-τρι(διμεθυλαμινο)-S-τριαζίνη, HEXASTAT® Caps. 50mg και 100mg

Φαρμακοκινητική

Η εξαμεθυλμελαμίνη λόγω της περιορισμένης υδατοδιαλυτότητάς της δίδεται μόνον από το στόμα. Απορροφάται τα-

χύτατα από το γαστρεντερικό σωλήνα και το 62% του φαρμάκου εμφανίζεται στο ήπαρ εντός 24 ωρών ενώ εντός 72 ωρών έχει εμφανισθεί το 95%. Απομεθυλιώνεται γρήγορα από το οξειδωτικό σύστημα των ηπατικών μικροσωμίων προς πλειάδα ενεργών προϊόντων της μεθυλμελαμίνης και φορμαλδεύδη. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα της μητρικής ουσίας κυμαίνεται από 2,9 μέχρι 10,2 ώρες ενώ η συγκέντρωση στο ΕΝΥ βρίσκεται στο 6% εκείνης του πλάσματος.

Η εξαμεθυλμελαμίνη είχε αρχικά θεωρηθεί ότι δρά σαν αλκυλιών παράγων. Το γεγονός ότι είναι δραστική σε όγκους ανθεκτικούς σε άλλους αλκυλιούντες παράγοντες καθώς και το ότι δεν δίνει θετική την δοκιμασία της νιτροβενζυλοπυριδίνης έχουν σήμερα θέσει εν αμφιβολώ την κατάταξή της στην ομάδα των αλκυλιούντων παραγόντων.

Ενδείξεις

Η εξαμεθυλμελαμίνη χρησιμοποιείται κύρια σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά για τη θεραπεία του βρογχογενούς καρκινώματος και του καρκίνου των ωσθηκών ενώ η χρησιμότητά της στα λεμφώματα, τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, τον καρκίνο του παχέως εντέρου, τον καρκίνο του ενδομητρίου και τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι μάλλον περιορισμένη.

Αντενδείξεις

Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Μέτρια μυελοτοξικό φάρμακο.

Γαστρεντερικές: Ναυτία, έμετοι, ανορεξία, διάρροια, κολικοί του εντέρου.

Νευροτοξικότητα: Εμφανίζεται στο 20% των αρρώστων, χαρακτηρίζεται από

παραισθησίες, μυϊκή αδυναμία, αταξία, στατικό τρόμο και αύξηση των αντανεκλάσεων ενώ σπανιότερα αναφέρονται διέγερση, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη, εξωπυραμидική συνδρομή και σπασμοί. Η νευροτοξικότητα χαρακτηρίζει την μακρόχρονη λήψη του φαρμάκου σε χαμηλή καθημερινή δοσολογία και είναι συνήθως πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σταθερότητα-Φύλαξη: Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου σε καλά πωματισμένα φιαλίδια δίχως υγρασία. Οι αποθηκευμένες με αυτό τον τρόπο κάψουλες εξαμεθυλμελαμίνης είναι σταθερές για δύο χρόνια.

ΣΕΜΟΥΣΤΙΝΗ

Συνώνυμα: 1-(2-χλωρεθυλο)-3-(4-μεθυλοκυκλοεξυλο)-1-νιτροζουρία, MeCCNU, Methyl CCNU, SEMUSTINE® Caps 10mg, 50mg και 100mg.

Φαρμακοκινητική

Η σεμουστίνη απορροφάται ταχύτατα μετά την από το στόμα χορήγησή της. Το μη μεταβολισμένο φάρμακο δεν ανιχνεύεται στο πλάσμα ή τα ούρα ενώ οι μεταβολίτες του αποβάλλονται κύρια διά των ούρων. Οι δραστικοί μεταβολίτες ανιχνεύονται σε σημαντικά υψηλό επίπεδο στο ΕΝΥ

Ενδείξεις

Η σεμουστίνη έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία του κακοήθους μελανώματος και του καρκίνου του εντέρου, δεν έχει όμως δοθεί έγκριση λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας και οξείας λευχαιμίας.

Αντενδείξεις

Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κύηση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Μέτρια μυελοτοξικότητα.

Γαστρεντερικές: Μέτρια εμετογόνο. Ναυτία, διάρροια, στοματίτις.

Νεφροτοξικότητα: Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σε αρρώστους που έχουν πάρει περισσότερο από 1.500 mg/m². Το πλέον πρώιμο σημείο είναι η μείωση του μεγέθους των νεφρών στον ακτινολογικό έλεγχο.

Εμφάνιση δεύτερης κακοήθειας: Οξεία μη-λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

MITOLACTOL

Συνώνυμα: 1,6-διβρομο-1,6-διδεοξυγαλακτιτόλη, Dibromodulcitol, Dibromogalactidol, DBD, ELOBROMOL® Tabl. 100mg
Φαρμακοκινητική

Η μιτολακτόλη είναι αλκυλιούσα εξιτόλη που απορροφάται πλήρως από το στόμα εντός 2-3 ωρών από τη χορήγηση. Εμφανίζεται στην κυκλοφορία 15 λεπτά μετά την από το στόμα χορήγησή της και το ήμισυ του φαρμάκου έχει απορροφηθεί σε 25 λεπτά. Η μιτολακτόλη και οι μεταβολίτες της εμφανίζονται γρήγορα στα ούρα και το 25-55% αποβάλλεται μέσα στις 6 πρώτες ώρες. Η μέγιστη πυκνότητα στο πλάσμα εμφανίζεται σε 1-3 ώρες και ο χρόνος ημιζωής είναι 4-5 ώρες. Η μέγιστη πυκνότητα στο πλευριτικό και το ασκιτικό υγρό επιτυγχάνεται σε 5-10 ώρες και τα μετρούμενα επίπεδα δεν ξεπερνούν το μισό εκείνων του πλάσματος. Η μέγιστη πυκνότητά της στο ΕΝΥ επιτυγχάνεται στις 5 ώρες μετά την από το στόμα χορήγηση και καθαίρεται βραδύτερα παρ' ότι από το πλάσμα (χρόνος ημιζωής στο ΕΝΥ 24 ώρες).

Ενδείξεις

Η μιτολακτόλη είναι κλινικά δραστική στον καρκίνο του μαστού, γυναικολογικούς καρκίνους, όγκους του εγκεφάλου, τον καρκίνο του πνεύμονα, τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως και το κακόηθες μελάνωμα.

Αντενδείξεις

Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κήση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Ήπια μυελοτοξικότητα.

Γαστρεντερικές: Χαμηλό εμετογόνο. Μπορεί να προκαλέσει ανορεξία.

DIBROMOMANNITOL (DBM)

Συνώνυμα: 1,6 διβρομο-1,6-διδεοξυ-D-μαννιτόλη, MYELOBROMOL® Tabl. 250mg.
Φαρμακοκινητική

Η διβρωμομαννιτόλη είναι αλκυλιούσα εξιτόλη που απορροφάται πλήρως από το στόμα και φθάνει την μέγιστη πυκνότητά της στο πλάσμα σε 2 ώρες από τη χορήγηση. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι 14±2,5 ώρες και το μεγαλύτερο μέρος της χορηγηθείσες δόσεως αποβάλλεται αυτούσιο στα ούρα.

Ενδείξεις

Η διβρωμομαννιτόλη χρησιμοποιείται κύρια σαν μονοθεραπεία στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία και την αληθή πολυκυτταραιμία.

Ειδικές προφυλάξεις

Φωτοπροστασία.

Αντενδείξεις

Προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού, κήση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αιματολογικές: Μέτρια μυελοτοξικότητα.

Γαστρεντερικές: Ναυτία, έμετοι, ανορεξία.

Δερματικές: Αλωπεκία, κνησμός, αλλεργικές αντιδράσεις.

Σταθερότητα-Φύλαξη: Διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου.

ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Πανάγος Γ, Ντόιτς Μ. Συνοπτικός οδηγός για την αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία, Νέα Κηφισιά 1993
2. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA.

Cancer Principles and practice of oncology,
6th edition, Lippincott, Williams and Wil-
kins, Philadelphia,PA, 2001

3. Ε.Ο.Φ. Εθνικό συνταγολόγιο, Αθήνα 2003
4. Ε.Ο.Φ. Κατάλογος συνταγογραφούμε-
νων ιδιοσκευασμάτων, Αθήνα 2004
5. <http://www.emea.europa.eu/>
6. <http://www.medicines.org.uk/>
7. <http://www.fda.gov/>