

## L: АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ ЛЕКАРСТВА (ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS)

### L01| АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ ЛЕКАРСТВА

☞ С методите на **съвременната диагностика** се откриват тумори с големина 5–10 mm, които вече съдържат около 1 млрд. туморни клетки и при 50–60% от случаите съществуват *далечни метастази*. Фармакотерапията на малигномите (различните видове рак и сарком) по традиция и за краткост се нарича химиотерапия (ХТ). След прилагане на хирургично или лъчево лечение метастазите се повлияват единствено с ХТ.

☞ Около 90% от недостатъчната ефективност на ХТ при онкоболните е резултат на естествена или придобита **лекарствена резистентност** (вж. Дудов, 2003). Основните молекулярни механизми, по които се развива лекарствената резистентност на туморите, са свързани със: (1) *Засилване синтеза на таргетни ензими* (напр. ДХФ и метотрексат). (2) *Повишено възстановяване на ДНК* (при алкилаторите). (3) *Неактивиране на предлекарствата* (напр. цитарабинът не се фосфорилира). (4) *MDR* – “типична” множествена лекарствена резистентност. Дължи се на засилване ефлукса на лекарствата от АТФ-зависимия мембранен *гликопротеин gp170*, който действа като протективен механизъм по отношение навлизането на екзогенни токсини в повечето нормални клетки. Той може да бъде блокиран с имunosупресори (циклоспорин), калциеви антагонисти (верапамил, нифедипин, пресен сок от грейпфрут  $\geq 600$  ml/24 h ) и др. (5) “*Атипичната*” *MDR* е свързана с промени в топоизомеразата I и II, глутатион-S-трансферазите и др.

☞ **Ембрионалните тъкани** имат бърз растеж и затова подобно на неоплазмите са лесно раними от противотуморните цитотоксични средства. Повечето *алкилатори* и *антиметаболити* могат да предизвикат фетални деформации, като забавяне на интраутеринното развитие на плода, мандибуларна хипоплазия, *fissura palatinum*, краниална дизостоза, малформации на ходилото.

☞ **Дозирането** на противораковите лекарства обикновено се извършва според *телесната повърхност* (т.п.) на пациента, изчислена в квадратни метри (m<sup>2</sup>) с помощта на *номограма* в зависимост от т.м. в kg и ръстът в cm. Точната дозировка се намира като се умножи т.п. на пациента в m<sup>2</sup> по съответната доза в конкретно използвана терапевтична схема, определена на базата на **медицината на доказателствата**.

☞ **Основните противотуморни лекарства** включват: *химиотерапевтици* (цитостатици – цитотоксични средства), *ендокринни средства* (хормони и антихормони), *таргетни лекарства*, *инхибитори на костната резорбция* и *метастазиране*, *имуномодулатори*, *лекарства за поддържаща терапия на онкоболни* и др.

#### 1. Цитостатици, увреждащи директно ДНК

##### 1.1. Алкилатори

###### 1.1.1. Азот-ипритни аналози

BENDAMUSTINE  
CHLORMETHINE  
CYCLOPHOSPHAMIDE  
IFOSFAMIDE

###### 1.1.2. Алкилсулфонати

BUSULFAN

###### 1.1.3. Етиленимици

THIOTERA

###### 1.1.4. Нитрозурей

CARMUSTINE

###### 1.1.5. Други алкилатори

DACARBAZINE  
TEMOZOLOMIDE

###### 1.2. Цитотоксични антибиотици (ДНК интеркалатори)

###### 1.2.1. Антрациклини и техни аналози

DOXORUBICIN  
EPIRUBICIN  
IDARUBICIN  
MITOXANTHONE  
MYOCET  
PIXANTHONE

###### 1.2.2. Актиномицини

DACTINOMYCIN

###### 1.2.3. Други цитотоксични антибиотици

BLEOMYCIN  
MITOMYCIN

###### 1.3. Платинови координационни комплекси

CARBOPLATIN  
CISPLATIN  
OXALIPLATIN

#### 2. Цитостатици, увреждащи индиректно ДНК

##### 2.1. Антиметаболити

###### 2.1.1. Антиметаболити на пиримидина

CAPECITABINE  
CYTARABINE  
FLUOROURACIL  
GEMCITABINE  
TEYSUNO

###### 2.1.2. Антиметаболити на пурина

CLADRIBINE  
FLUDARABINE  
MERCAPTOPYRINE

###### 2.1.3. Антиметаболити на фолиевата киселина

METHOTREXATE  
PEMETREXED

###### 2.1.4. Антиметаболити на уреята

HYDROXYCARBAMIDE

##### 2.2. Цитостатици от растителен произход

2.2.1. Алкалоиди и техни аналози

TRABECTEDIN  
VINBLASTINE  
VINCRIStINE  
VINORELBINE

PEMBROLIZUMAB  
PERTUZUMAB  
RAMUCIRUMAB  
RITUXIMAB  
TRASTUZUMAB

2.2.2. Подофилотоксинови производни

ETOPOSIDE  
TENIPOSIDE\*

4.2. Протеинкиназни инхибитори

CABOZANTINIB  
CERITINIB  
COBIMETINIB  
CRISTOTINIB  
DASATINIB  
ERLOTINIB  
EVEROLIMUS  
GEFITINIB  
IDELALIZIB  
IMATINIB  
IXAZOMIB  
LAPATINIB  
LENVATINIB  
NILOTINIB  
NINTEDANIB  
OSIMERTINIB  
PALBOCICLIB  
PAZOPANIB  
REGORAFENIB  
RUXOLITINIB  
SONIDEGIB  
SORAFENIB  
TRAMETINIB  
VANDETANIB  
VEMURAFENIB

2.2.4. Таксани

CABAZITAXEL  
DOCETAXEL  
PACLITAXEL

**3. Ендокринни лекарства**

3.1. Глюкокортикоиди

DEXAMETHASONE  
PREDNISOLONE  
PREDNISONЕ

3.2. Прогестини

MEDROXYPROGESTERONE ACETATE  
NORETHISTERONE

3.3. Андрогени

TESTOSTERON DEPOT

3.4. Антиандрогени и инхибитори на CYP17

ABIRATERONE  
BICALUTAMIDE  
CYPROTERONE  
ENZALUTAMIDE  
FLUTAMIDE

4.3. Инхибитори на продукцията на TNF $\alpha$

THALIDOMIDE

3.5. Антиестрогени

FULVESTRANT  
TAMOXIFEN  
TOREMIFENE CITRATE

**5. Инхибитори на костната резорбция и метастазиране**

5.1. Бифосфонати

CLODRONATE  
IBANDRONATE  
PAMIDRONATE  
ZOLENDRONATE

3.6. Пептидни агонисти на GnRH

BUSERELIN  
GOSERELIN  
LEUPRORELIN  
TRIPTORELIN

5.2. Моноклонални антитела

DENOZUMAB

3.7. Инхибитори на ароматазата

ANASTROZOLE  
LETROZOLE

**6. Модификатори на биологичния отговор**

6.1. Интерферони

INTERFERON ALFA NATURAL  
INTERFERON ALFA-2a  
INTERFERON ALFA-2b  
INTERFERON BETA-1b  
INTERFERON GAMMA-1b

3.8. Инхибитори на 5 $\alpha$ -редуктазата

DUTASTERIDE  
DUODART  
FINASTERIDE

**4. Таргетни лекарства**

4.1. Моноклонални антитела (MAB)

ALEMTUZUMAB  
BEVACIZUMAB  
BLINATUMOMAB  
BRENTUXIMAB  
CETUXIMAB  
DARATUMUMAB  
DINUTUXIMAB  
ELOTUZUMAB  
IPILIMUMAB  
NECITUMUMAB  
NIVOLUMAB  
OBINUTUZUMAB  
OLARATUMAB  
PANITUMAMAB

6.2. Ваксини

BCG IMMUNOTHERAPEUTICUM  
CERVARIX  
KATRAPS  
SILGARD

**7. Други антинеопластични лекарства**

AFLIBERCEPT  
ANAGRELIDE  
ASPARAGINASE  
BORTEZOMIB  
CARFILZOMIB  
ERIBULIN  
OLAPARIB  
PANOBINOSTAT  
PEGASPARGASE

## 8. Лекарства за поддържаща терапия на онкоболни

- 8.1. Аналгетична стълба за овладяване на ХТБ
- **Първо стъпало (лека болка):** Paracetamol или НСПВЛ (диклофенак, ибупрофен)
  - **Второ стъпало (лека към умерена болка):** Слаб опиоид (Codeine, Dihydrocodeine, Sudoxone®, Targin®) ± Paracetamol (респ. Propacetamol) и/или НСПВЛ
  - **Трето стъпало (умерена към силна и непоносима болка):** Силен опиоид (Morphine, Fentanyl – Durogesic® TTS през 72 h, Pethidine – Lydol®) ± Paracetamol и/или НСПВЛ STRONTIUM-89

## 8.2. Антиеметици

### 6.3. Уротелопротектори MESNA

### 8.4. Антидоти на антагонистите на фолиевата киселина CALCIUM FOLINATE

### 8.5. Хематопротектори

### 8.6. Средства за парентерално хранене

### 8.7. Лечение на изливите

### 8.8. Повлияване на психологичния статус

### 8.9. Стратегия при неуспешна онкотерапия

## L01A Алкилиращи лекарства (алкилатори)

☞ Алкилиращите лекарства имат **фазово неспецифичен цитотоксичен ефект**. Представяват *предлекарства*. В организма се превръщат във високореактивоспособни алкилови радикали, които се свързват с азота от седма позиция на гуаниновите остатъци в двете вериги на ДНК, нарушавайки нейната редупликация и транскрипция. Алкилират още молекулите на РНК и на рибозомните белтъци, нарушават също функциите на различни биомембрани в клетките. Подобно на останалите цитостатици проявяват значителни *цитотоксични ефекти*, вкл. върху здравите клетки, с които са свързани редица НЛР (миелосупресия с повишена склонност към развитие на инфекции, умерено изразена алопеция, мукозити, гадене и др.).

## L01AA Азотипритни аналози

### BENDAMUSTINE – INN (АТС код: L01AA09)

● **Bendamustine Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – прах по 25 и 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Bendamustine Actavis®** (Actavis Group PTC ehr.) – прах 25 mg във флакони с обем 26 ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.); прах 100 mg във флакони с обем 60 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Bendamustine Mylan®** (Mylan S.A.S.) – прах по 25 и 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ● **Bendamustine Sandoz®** (Sandoz d.d.) – прах 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.) във флакони (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ● **Levact®** (Astellas Pharma GmbH) – прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 25 mg/26 ml (оп. по 5, 10 и 20 бр.) и 100 mg/60 ml (оп. 5 бр.) в стъклени флакони. ● **Ledufan®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – прах по 25 и 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 2,5 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ▲ Бендамустин има противотуморно алкилиращо действие.

**Показания:** Болест на Hodgkin (II–IV стадий), неходжкинови лимфоми, мултиплен миелом, хронична лимфолевкемия, РМЖ.

**Приложение:** Бендамустин не трябва да се смесва *in vitro* с други лекарства. Сухата субстанция може да се разтваря само с вода за инжекции, след което следва допълнително да се разрежда с физиологичен разтвор. Прилага се под форма на *венозни инфузии с продължителност от 30 до 60 min*. На ден се прави 1 инфузия. Разтворите му се приготвят *ex tempore*, като 25 mg субстанция се разтваря с 10 ml апиrogenна вода, а 100 mg с 40 ml. След 5 – 10 min се получава *прозрачен разтвор*, който незабавно се разрежда с физиологичен разтвор до обем 500 ml. Полученият инфузионен разтвор при стайна температура е *стабилен 2 h*. Като *монотерапия* бендамустин се инфузира венозно в ДД 25 mg в продължение на 14 до 21 дни или по-дълго. ХТ се прекратява при левкоцити <3000/mm<sup>3</sup> и тромбоцити <75 000/mm<sup>3</sup>. Тя продължава отново при левкоцити ≥4000/mm<sup>3</sup> и тромбоцити ≥100 000/mm<sup>3</sup>. При *комбинирана ХТ* бендамустин може да се инфузира венозно в ДД 50 mg в продължение на 3 до 5 последователни дни. При левкоцити ≥4000/mm<sup>3</sup> и тромбоцити ≥100 000/mm<sup>3</sup> след пауза от 3 до 4 седмици лечебният курс може да се повтори. При *боравене с бендамустин* следва да се избягва неговото инхалиране или контакт с кожата и лигавиците. Медицинският персонал трябва да носи ръкавици, предпазно облекло, евентуално маска на лицето. В случаите на замърсяване е необходимо измиване с вода и сапун, а очите се промиват с физиологичен разтвор. Острите системни инфекции трябва да бъдат овладяни преди започване на химиотерапията. По време на последната не е позволено провеждането на активни имунизации. Да се избягва контактът на пациента с поливирусни инфекции.

**Взимодействия:** Подобно на други алкилиращи средства бендамустин може да намали образуването на антитела след ваксиниране срещу грип, а също така да повиши риска от развитие на инфекция след имунизация с живи ваксини.

**Нежелани реакции:** Обратима дозоограничаваща миелосупресия (лимфо- и гранулоцитопения, тромбоцитопения, понижаване на хемоглобина, анемия), най-силно проявени 2 до 3 седмици след започване на лечението. Рискът от развитие на Herpes zoster и други инфекции у имunosупресирани болни нараства. В единични случаи е наблюдавана фармакогенна панцитопения. *Други НЛР:* Гадене и повръщане (от високи дози бендамустин), анорексия, обстипация, ксеростомия, нарушения във вкуса; периферни невропатии (изразяващи се в нарушения на чувствителността и хипестезия), обща отпадналост, астения, лесна уморяемост; след прилагане на високи дози – объркване, страх, летаргия, световъртеж; ритъмни нарушения, сърцебиене, стенокардни болки, промени в артериалното налягане; флебит в областта на инжектиране; алергични обриви, стоматит, обратима алопеция; *ембриотоксичен, тератогенен, мутагенен*

и канцерогенен ефект (при животни); повишаване серумната нива на аминотрансферазите, билирубина, креатинина, уреята и алкалната фосфатаза; протеинурия; пневмония. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бендамустин, бременност, лактация, деца, КК <30 ml/min, тежки УЧФ, тежка миелосупресия, предшествващи големи хирургически операции 30 дни преди началото на ХТ; инфекции, протичащи с изразена левкопения. Поради отслабване на вниманието и други НЛР по време терапия с бендамустин не трябва да се шофира, да се борави с електрически уреди и машини и др.

#### **CHLORMETHINE – INN** (АТС код: L01AA05)

● **Ledaga®** (Actelion Registration Ltd) – гел с концентрация 160 mcg/g в туби по 60 g (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Показан за локална терапия на кожен Т-клетъчен лимфом от тип *Mycosis fungoides* при възрастни.

#### **CYCLOPHOSPHAMIDE – INN** (АТС код: L01AA01)

● **Endoxan®** (Baxter Oncology GmbH) – прах по 200 и 500 mg за приготвяне на инжекционен разтвор в безцветни стъклени флакони с вместимост съответно 20 и 50 ml (оп. по 1 и 10 бр.); обвити таблетки 50 mg (оп. по 50 и 200 бр.). ▼ Има  $t_{1/2}$  от 3 до 11 h и СПП <1%. Около 50% от приложената доза черния дроб се превръща в *активни метаболити* (4-хидроксициклофосфамид – основен алкилиращ метаболит, фосфорамидмустард, акролеин), които се екскретират с урината и имат улцерогенно действие върху уротела (особено на пикочния мехур). ▲ Освобождава алкилови радикали и свързва ковалентно двете вериги на ДНК. Освен това циклофосфамид действа имunosупресивно (намалява броя на имуноглобулиноносещите В-лимфоцити и повишава броя и активността на Т-лимфоцитите, които имат способността да разрушават туморните клетки).

**Показания:** В протоколи за лечение на лимфоцитни и миелоцитни левкемии, болест на Ходжкин, неходжкинови лимфоми, рак яйчниците, тестикуларни тумори, РМЖ, ДКРБД, невробластом, сарком на Юнг, рабдомиосарком при деца, остеосарком; аутоимунни заболявания (РА, псориазисна артропатия, системен lupus erythematosus, склеродермия, васкулити, нефрозен синдром, myasthenia gravis, атоимунна хемолитична анемия, грануломатоза на Вегенер); състояния преди алогенна костно-мозъчна трансплантация; имunosупресивна терапия след органа трансплантация.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L5.

**Приложение:** За *продължително лечение при възрастни и деца* ДД циклофосфамид варира от 3 до 6 mg/kg (еквивалентни на 120 до 240 mg/m<sup>2</sup> т.п.). За *периодично лечение* дозата е от 10 до 15 mg/kg (еквивалентни на 400 до 600 mg/m<sup>2</sup> т.п.) на интервали от 2 до 5 дни; за *високо дозирано периодично лечение* дозата циклофосфамид е от 20 до 40 mg/kg (еквивалентни на 800 до 1600 mg/m<sup>2</sup> т.п.) на интервали от 21 до 28 дни. Субстанцията във флаконите се разтваря с *ex tempore* с физиологичен разтвор (по 5 ml разтворител/100 mg циклофосфамид). Ако субстанцията не се разтвори веднага и напълно, се изчакват няколко минути. Полученият разтвор е подходящ за *много бавно венозно въвеждане*, но се препоръчва той да бъде разреден до 500 ml с разтвор на Рингер, физиологичен разтвор или 5% глюкоза, след което да се въведе под *форма венозна инфузия с продължителност от ½ до 2 h*. С инфузията се намалява възможността за развитие на НЛР, свързани със скоростта на въвеждане (лицев оток, цефалгия, назална конгестия, парене на скалпа).

*Ако не се получи терапевтичен ефект след инжектиране на първите 3 до 5 g циклофосфамид, лечението се прекратява.* Циклофосфамид се прилага *орално* след хранене за продължителна поддържаща терапия в ДД 100 до 200 mg. Пероралното приложение се използва също за лечение при овариални карциноми и като метакронна терапия.

**Взаимодействия:** Като ензимни индуктори барбитуратите засилват метаболизма на циклофосфамид и токсичните му ефекти, а ГКС поради ензимна инхибиция отслабват неговия терапевтичен ефект, защото той е предлекарство.

**Нежелани реакции:** *Чести* – повишена склонност от развитие на пневмонии и обостряне на пневмонии; бактериални, гъбични, вирусни (херпесни и др.), протозойни и паразитни инфекции; реактивиране на латентни инфекции (вкл. вирусен хепатит и/или туберкулоза), микрохематурия, хематурия и хеморогичен цистит, свързан с уротелотоксичния циклофосфамиден метаболит акролеин), умерено изразена алоpecia (като след спиране на терапията косата се възстановява напълно, а при 30% от пациентите *изразства къдрава коса*); миелосупресия, левкопения, неуропения (вкл. фебрилна); имunosупресия. *Редки* – остра миелоидна левкемия, остра промиелоидна левкемия, миелосодиспластичен синдром, вторични туморни карциноми на пикочните пътища, дехидратация, гърчове, обратими овулационни нарушения; рак на пикочния мехур. *Много редки* – задръжка на течности, хипонатриемия, анафилактичен шок, ДИК, тумор лизис синдром, септичен шок. *Донори на SH-групи* (напр. Mesna) се използват за *предотвратяване действието на акролеина* – основен уротелотоксичен метаболит на циклофосфамид и ифосфамид.

**Противопоказания:** Кахексия, анемии, тежко УБФ или УЧФ, брой на левкоцитите под  $3,5 \cdot 10^3/l$  и на тромбоцитите под  $120 \cdot 10^3/l$ .

#### **IFOSFAMIDE – INN** (АТС код: L01AA06)

● **Holoxan®** (Baxter Oncology GmbH) – прах по 500, 1000 и 2000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▲ Главният фармакологично активен метаболит на ифосфамида е 4-хидроксиифосфамид. Той има по-дълъг плазмен полуживот и по-мощна *противотуморна алкилираща активност* от 4-хидроксициклофосфамида (главен метаболит на циклофосфамида). Ифосфамид може да активира собствения си метаболизъм.

**Показания:** Саркоми, НДРБД, РМШ, при някои герминативноклетъчни тумори, във втора линия и т.нар. «спасителни» схеми при някои по-редки локализации.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Преди започване на терапията се определя изходният брой на левкоцитите. Пациентите трябва да са еуволемични и да получават не по-малко от 2000 ml допълнителна хидратация. Ифосфамид се инфузира еднократно

венозно в доза 150 до 200 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 2 h. Повторна инфузия се прави след 6 седмици. При комедикация с други цитостатици ДД се намалява с 25 до 50%. *За да се намали рискът за увреждане на уротела, ифосфамид се комбинира винаги с Mesna (тиолов прекурсор). Mesna* може да се въвежда венозно като разтвор, смесен с този на ифосфамид, в доза 10 до 20% от неговата, последвана от две допълнителни дози в същия размер 4 и 8 h по-късно.

**Взаимодействия:** Нефро-, хемато- и невротоксичността на ифосфамида може да се усилят от цисплатин. Ифосфамид може да усили ефектите на СУП, варфарин\* и др., както и да изостри радиодерматита. Ензимните индуктори фенобарбитал и фенитоин ускоряват неговия метаболизъм.

**Нежелани реакции:** Дозоограничаваща *нефротоксичност* (хеморагичен цистит); по-рядко – *миелотоксичност* (неутропения, тромбоцитопения, анемия), енцефалопатията. **Противопоказания:** Тежка миелосупресия, остър хеморагичен цистит, УБФ.

## **L01AB** Алкилсулфонати

**BUSULFAN – INN** (АТС код: L01AB01)

● **Busulfan Fresenius Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology Plc) – концентрат за инфузионен разтвор 60 mg/10 ml във флакони (оп. 8 бр.). (1) Busulfan, последван от cyclophosphamide (BuCy2), е показан като условен режим преди стандартна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HPCT) при възрастни пациенти. (2) Busulfan, последван от cyclophosphamide (BuCy4) или melphalan\* (BuMel), е показан като *условен режим преди стандартна трансплантация на HPCT* при педиатрични пациенти. Бусулфан има **PRC D** и **LRC L5**.

## **L01AC** Етиленими

**ТИОТЕПА – INN** (АТС код: L01AC01)

● **Teradina®** (Adienne S.r.l. S.U.) – прах 100 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ▲ Тиотепа е *цитотоксичен алкилиращ агент*. Той унищожава бързодейщи се клетки (туморни или прогениторни). Приложен преди трансплантация, тиотепа намалява значително риска от отхвърляне на трансплантата.

**Показания:** Като *подготвително лечение преди трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки* (при левкемия, таласемия или сърповидно-клетъчна анемия); по време на ХТ на солидни тумори, ако след завършване на ХТ е необходимо да се извърши трансплантация на хемопоеични прогениторни клетки. Тиотепа може да се използва както за трансплантация на прогениторни клетки от донор, така също и за трансплантация на клетки, получени от собственото тяло на пациента.

**Приложение:** Дозировката на тиотепа зависи от типа на кръвното заболяване и вида на солидния тумор. При *възрастни* пациенти ДД варира от 120 до 481 mg/m<sup>2</sup>. Тя се прилага под форма на венозна инфузия в 5 последователни дни преди трансплантацията на прогениторните клетки. При *деца* продуктът се прилага по същата схема в ДД от 125 до 350 mg/m<sup>2</sup>. Инфузиите продължават от 2 до 4 h.

**Нежелани реакции:** Повишена чувствителност към различни инфекции, вкл. сепсис, токсичен шок синдром; левкопения, тромбоцитопения, фебрилна неутропения, панцитопения, гранулоцитопения, анемия; анорексия, хипергликемия; мукозити, вкл. хеморагичен цистит; graft-versus-host disease (когато трансплантираните клетки атакуват организма).

**Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, едновременно приложение с живи вирусни или бактериални ваксини, бременност, лактация.

## **L01AD** Нитрозури

**CARMUSTINE – INN** (АТС код: L01AD01)

● **BiCNU®** (Esure Pharma UK Ltd) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакон плюс разтворител 3 ml в ампула или флакон (оп. по 1 бр.). ▼ Има t<sub>1/2</sub> от 15 до 30 min. Около 30% до 80% от въведената доза се екскретира с урината в първите 24 h под форма на метаболити с алкилираща активност. Концентрацията на тези метаболити в ЦСТ представлява 15 до 30% в сравнение с плазмата. ▲ Алкилира и карбамоилира двете вериги на ДНК. Цитостатичният му ефект се проявява във фазата на клетъчно деление.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Показания:** Болест на Hodgkin, малигнен астроцитом, метастатични мозъчни тумори (*кармустин преодолява ХЕБ*), меланом.

**Приложение:** Инфузира се еднократно венозно в доза 150 до 200 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 2 h. Повторна инфузия се прави след 6 седмици. При комедикация с други цитостатици ДД се намалява с 25 до 50%.

**Нежелани реакции:** Гадене и много рядко повръщане (2 h след началото на инфузията), зачервяване на лицето и конюнктивите; белодробна фиброза (след обща доза 1 g/m<sup>2</sup>), БН, УЧФ.

## **L01AX** Други алкилиращи противотуморни лекарства

**DACARBAZINE – INN** (АТС код: L01AX04)

● **Dacarbazin Teva® 200** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах 200 mg за приготвяне на инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. 10 бр.). ▼ В организма се превръща в алкилиращи N-деметирирани метаболити. Метаболизмът му се ускорява от ензимни индуктори.

**Показания:** Злокачествен меланом, сарком на меките тъкани, болест на Ходжкин.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Приложение:** Съдържанието на 1 флакон (200 mg) *ex tempore* се разтваря с 20 ml стерилна двойно дестилирана вода. Инжектира се бавно венозно или след разреждане с физиологичен разтвор до обем 250–500 ml се инфузира венозно за около 30 до 60 min. При комбинирана терапия обикновено дакарбазин се прилага в доза 350 mg/m<sup>2</sup> на първия и 15-ия ден от всеки 28-дневен лечебен цикъл.

**Взаимодействия:** Миелосупресорите (хлорамфеникол, азатиоприн, циклоспорин, колхицини, пероксидазни инхибитори) могат да засилят токсичното действие на дакарбазин. При комедикация на последния с имunosупресори се засилват тяхното действие. Ензимните индуктори (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) могат да намалят терапевтичното действие на дакарбазин. Поради съществуваща опасност от кървене при лечението с дакарбазин, не се препоръчва приемането на НСПВЛ с антиагрегантно действие (ацетилсалицилова киселина, ибупрофен) за повлияване на ХТБ.

**Нежелани реакции:** Повдигане и повръщане, които обикновено се повлияват с рутинни антиеметици. При дакарбазинова монотерапия костно-мозъчната супресия е незначителна, но тя може да се окаже проблем при комбинирана. При i.v. въвеждане са наблюдавани болки по хода на вената, а в случай на екстравазация – некроза.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към дакарбазин.

#### TEMOZOLOMIDE – INN (АТС код: L01AX03)

● **Blastomat®** (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – капсули по 100, 140 и 180 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.).

● **Brastoryn®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ● **Nogron®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ● **Temozolomide Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули 100 mg (оп. по 5 и 20 бр.). ● **Temozolomide Glenmark®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – капсули по 20 и 100 mg в полипропиленов флакон (оп. по 5 бр.) и капсули в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ● **Temozolomide Sandoz®** (Sandoz GmbH) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ● **Temozolomide Sun®** (Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.) – капсули по 5, 20, 100, 140, 180 и 250 mg в индивидуални сашета (оп. по 5 и 20 бр.). ▼ Темозоломид има бърза СЧ абсорбция, T<sub>max</sub> 0,5–1,5 h, СПП 10% до 20% и t<sub>1/2</sub> 1,8 h. Той преминава ХЕБ, като в ЦСТ концентрацията му достига до 30% в сравнение с тази в плазмата. ▲ Темозоломид представлява *цитотоксичен алкилиращ агент*. В организма се превръща в активен метаболит – метил триазеноимидазол карбоксамид, който се свързва ковалентно с гуанина на 0<sup>6</sup>-та и N<sup>7</sup>-ма позиция и потиска биосинтеза на ДНК.

**Показания:** Глиобластом и анапластичен астроцитом, рецидивиращи или прогресиращи след проведена стандартна ХТ. Приложението се извършва при някои напреднали или неблагоприятни форми, успоредно с лъчелечението – т. нар. *съчетана лъчехимиотерапия*. При големи формации, както и при глиобластом след завършване на самостоятелното или съчетано лъчехимиолечение, се прилага адювантно (профилактично) лечение в рамките на 6 петдневни курса, по един петдневен курс седмично.

**Приложение:** Темозоломид се прилага перорално на гладно. Капсулите се поглъщат цели с чаша вода. Преди и след прилагане на препарата може да се приложи антиеметична терапия. Ако настъпи повръщане след приемането на темозоломид, същият ден не трябва да се приема втора доза. При *възрастни и деца над 3 г.*, нелекувани преди това с други лекарства, темозоломид се предписва в ДД 200 mg/m<sup>2</sup> в *пет последователни дни и цикли от 28 дни*. При болни, лекувани преди това с други противоракови лекарства, лечението по време на първия цикъл започва със 150 mg/m<sup>2</sup> темозоломид. Ако на ден I от следващия цикъл абсолютният брой на неутрофилите е  $\geq 1,5 \times 10^9/1000$  ml и на тромбоцитите е  $\geq 10 \times 10^9/1000$  ml, ДД се повишава на 200 mg/m<sup>2</sup>. При болни с тежко УЧФ или УБФ е нужно намаляване на дозата на препарата.

**Взаимодействия:** Приложението на темозоломид с ранитидин не променя абсорбцията на алкилиращия агент. Приемането на последния след хранене обаче намалява неговата бионаличност с 33%. Комедикацията с валпроева киселина намалява сравнително слабо клирънса на темозоломид. Вероятно миелотоксичността на препарата се потенцира при едновременното му приложение с други химиотерапевтици.

**Нежелани реакции:** Гадене (в 43% от наблюдаваните клинични случаи) и повръщане (в 36%). Тези НЛР се овладяват със стандартната антиеметична терапия. Други НЛР включват: отпадналост (22%), обстипация (17%), главоболие (14%), анорексия (11%), кожни обриви (6%), сънливост (6%). При 2 до 5% от случаите се наблюдават астения, болки (вкл. абдоминални), замаяност, намаляване на т.м., диспнея, диспепсия, алоpecia, сърбеж, промени във вкуса, парестезии. Темозоломид има бързо обратим миелосупресиращ ефект. В 19% от пациентите е наблюдавана тромбоцитопения и в 17% – неутропения. Миелосупресията е най-силно проявена между 21-ия и 28-ия ден от началото на терапията. При *предозиране* (ДД >1 g/m<sup>2</sup>) е наблюдавана силно изразена неутропения и тромбоцитопения. Темозоломид е *ембриотоксичен и тератогенен агент*. При шестциклово проучване при плъхове е наблюдавана *онкогенна активност* на темозоломид, изразяваща се в развитие на различни неоплазми (карцином на гърдата, кожни тумори, базалноклетъчен аденом). Първите тумори са се развили 90 дни след започване на лечението. При кучета не е наблюдаван канцерогенен ефект, при хора – също. Темозоломид може да прояви *генотоксични ефекти при мъжете*. Затова мъже, лекувани с този препарат, не трябва да стават бащи най-малко 6 мес. след прекратяване на лечението. Поради развитие на отпадналост и сънливост способността за шофиране и работа с машини може да бъде намаляна у болни, лекувани с темозоломид. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към темозоломид, неговите съставки

(лактоза, нишесте, винена киселина, желатина, титанов диоксид, натриев лаурилсулфат, пропилен гликол, амониев хидроксид, калиев хидроксид, железен оксид) и/или дакарбазин; тежка миелосупресия; бременност; лактация.

## **L01B** Антиметаболити

☞ Представяват аналози на метаболити, участващи в синтеза на нуклеиновите киселини, които блокират по конкурентен механизъм. Предиизвикват т. нар. „*летални синтети*“. Освен противотуморна антиметаболитите притежават и имunosупресивна активност. Последната се проявява главно, ако те бъдат приложени по време на индуктивния период на имунния отговор за разлика от алкилаторите, които проявяват имunosупресивния си ефект 48 h след въвеждането на антигена. Те са S-фазово специфични лекарства, фолатни антагонисти и нуклеозидни аналози (пуринови и пиримидинови). Инхибират редица ензими. Антиметаболитите се инкорпорират в ДНК, блокирайки нейното удължаване и потискат ДНК и РНК синтеза.

## **L01BA** Аналози на фолиева киселина

**METHOTREXATE – INN** (АТС кодове: L01BA01 и L04AX03)

● **Ebretaxat**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG) – инжекционен разтвор 1% съответно по 7.5 mg/0.75 ml, 10 mg/1 ml, 15 mg/1.5 ml и 20 mg/2 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 4 и 5 бр. с инжекционни игли и напоени със спирт тампони); инжекционен разтвор 2% съответно по 7.5 mg/0.375 ml, 10 mg/0.5 ml, 12.5 mg/0.625 ml, 15 mg/0.75 ml, 22.5 mg/1.125 ml, 27.5 mg/1.375 ml и 30 mg/1.5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 4, 5, 6, 12 и 30 бр. с инжекционни игли и напоени със спирт тампони). ● **Injexate**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 5% ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1, 2, 4, 5, 6, 10, 12 и 24 бр.). ● **Jylamo**<sup>®</sup> (Therakind Ltd) – перорален разтвор с концентрация 2 mg/ml в бутилка от 60 ml (оп. 1 бр. с адаптор и дозироваща спринцовка от 10 ml). ● **Methoject**<sup>®</sup> (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH) – инжекционен разтвор 5% съответно по 7.5 mg/0.15 ml, 10 mg/0.20 ml, 12.5 mg/0.25 ml, 15 mg/0.30 ml, 17.5 mg/0.35 ml, 20 mg/0.40 ml, 22.5 mg/0.45 ml, 25 mg/0.50 ml, 27.5 mg/0.55 ml и 30 mg/0.60 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12 и 24 бр. с инжекционни игли и напоени със спирт тампони). ● **Methoject Pen**<sup>®</sup> (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH) – инжекционен разтвор 5% съответно по 7.5 mg/0.15 ml, 10 mg/0.20 ml, 12.5 mg/0.25 ml, 15 mg/0.30 ml, 17.5 mg/0.35 ml, 20 mg/0.40 ml, 22.5 mg/0.45 ml, 25 mg/0.50 ml, 27.5 mg/0.55 ml и 30 mg/0.60 ml в предварително напълнени писалки, съдържащи предварително напълнена спринцовка с вградена инжекционна игла (оп. по 1, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 14, 15 и 24 бр. с напоени със спирт тампони). ● **Methotrexate Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/ml във флакони по 5, 10 и 50 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Methotrexat Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен разтвор съответно 500 mg/5 ml и 1000 mg/10 ml в стъклени флакони или в ампули (оп. по 1 бр.); таблетки по 2.5, 5 и 10 mg (оп. по 50 бр.). ● **Methotrexat Lachema**<sup>®</sup> (Pliva – Lachema A.S.) – инжекционен разтвор 20 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. 10 бр.). ● **Namaxir**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf) – инжекционен разтвор съответно 2.5 mg/1 ml, 7.5 mg/1 ml, 10 mg/1 ml и 15 mg/1 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 и 4 бр.). ● **Nordimet**<sup>®</sup> (Nordic Group B.V.) – инжекционен разтвор съответно 7.5 mg/0.3 ml, 10 mg/0.4 ml, 12.5 mg/0.5 ml, 15 mg/0.6 ml, 17.5 mg/0.7 ml, 20 mg/0.8 ml, 22.5 mg/0.9 ml и 25 mg/1 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 бр.). ▼ Има  $t_{1/2}$  3,5 h и СПП 25%. С урината се екскретира в непроменен вид 85–100%/24 h от приложената ДД. ▲ Метотрексатът е *структурен аналог и конкурентен антагонист на фолиевата киселина*. Той потиска дихидрофолатредуктазата и нарушава превръщането на дихидрофолиевата киселина в тетраhydroфолиева киселина, участваща в биосинтеза на ДНК и РНК. Потиска растежа на костния мозък и малигнените неоплазми. Притежава също мощен имunosупресивен ефект, особено по отношение на реакциите от хуморален тип. Потиска и трансплантационния имунитет. Имunosупресивният му ефект се проявява след 6–8 h.

**Показаня:** (1) Важно средство в комбинирания режим CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-FU) за лечение на РМЖ; хориокарцином; ОЛЛ, неходжкинов лимфом. (2) Поддържаща терапия на ОЛЛ при възрастни (3) Активен РА при възрастни. (4) Полиартритни форми на тежки остри ювенилни идиопатични артрити деца  $\geq 3$  г., ако отговорът към НСПВЛ е незадоволителен. (5) Тежки рекалцитратни инвалидизиращи форми на псориазис при неадекватен отговор към други видове терапия (фото-, PUVA-, ретиноидна); тежък псориазис артрит при възрастни. (6) Болест на Крон.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** (1) За лечение на *онкозаболявания* метотрексат се прилага мускулно, венозно (опасност от шок!), венозно инфузионно или интратекално под форма на моно- или комбинирана терапия с хормони, фолиева киселина (за намаляване на токсичността) и др. Лечението с метотрексат се класифицира по следния начин: *нискодозова терапия* (ЕД под 100 mg/m<sup>2</sup> т.п.), *умеренодозова терапия* (ЕД от 100 до 1000 mg/m<sup>2</sup> т.п.) и *високкодозова терапия* (ЕД > 1000 mg/m<sup>2</sup> т.п.). *Следните схеми на дозиране на метотрексат са примерни:* а) Ниско и умеренодозова терапия при левкемия – един път седмично от 20 до 40 mg/m<sup>2</sup> т.п. венозно като поддържаща терапия; б) Високкодозова терапия при левкемия – един път седмично по 1500 mg/m<sup>2</sup> т.п. венозно (струйно или инфузионно); при деца ЕД варира от 1000 до 5000 mg/m<sup>2</sup> т.п. като венозна инфузия. в) Нискодозова и умеренодозова терапия с метотрексат при неходжкинов лимфом – 120 mg/m<sup>2</sup>/7 дни в комбинация с други цитостатици. г) Високкодозова терапия при неходжкинов лимфом – от 1500 до до 4000 mg/m<sup>2</sup>/7 дни венозно (струйно или инфузионно); при деца ЕД варира от 300 до 5000 mg/m<sup>2</sup> т.п. като венозна инфузия. д) нискодозова и умеренодозова терапия с метотрексат при РМЖ – 40 mg/m<sup>2</sup> т.п. венозно в комбинация с други цитостатици на ден 1-ви и 8-ми. е) При хориокарцином метотрексат се прилага венозно в доза 40 mg/m<sup>2</sup> т.п. през седемдневни или по-дълги интервали от време в комбинация с други цитостатици. ж) В случай на интратекална апликация максималната ЕД метотрексат е 15 mg при максималната концентрация 5 mg/ml. (2) При *възрастни* препаратите Ebretaxat и Methoject се прилагат подкожно, мускулно или венозно, за Methoject Pen само подкожно. При РА препоръчаната начална доза е 7.5

mg/седмично. При необходимост дозата може да се увеличи до 25 mg/седмично. По принцип дози над 20 mg/седмично се свързват със значително увеличаване на токсичността. Терапевтичният отговор се развива след около 4 до 8 седмици, след което дозата се намалява до най-ниската ефективна ПД. При деца над 3 г. метотрексат се инжектира само подкожно. При полиартритни форми на ювенилен идиопатичен полиартрит началната доза е 10 до 15 mg/седмично. При необходимост тя може да се повиши до 20 mg/седмично. (3) При псориазис лечението започва със 7.5 mg метотрексат/седмично. При необходимост дозата може да се увеличи до 30 mg/седмично. Терапевтичният отговор обикновено се развива след 2 до 3 седмици, след което дозата се намалява до най-ниската ефективна ПД. (4) При болест на Крон началната доза метотрексат е 25 mg/седмично. Терапевтичният отговор обикновено се развива след 8 до 12 седмици.

**Предупреждения:** Ⓚ Миелосупресивният ефект на метотрексата се предотвратява с калциев фолинат (вж. V03AF), приложен мускулно, струйно венозно (за 5–6 min) или венозно инфузионно. При i.v. апликация скоростта на въвеждане на препарата не трябва да превишава 160 mg/min поради наличие на калций. Като правило първата доза калциев фолинат за възрастен човек е около 15 mg (респ. 6–12 mg/m<sup>2</sup>). Тя трябва да бъде приложена в интервала между 12-ия и 24-ия час (най-късно 24-ия час) след започване на i.v. инфузия на метотрексат, ако дозата на последния е по-голяма от 500 mg/m<sup>2</sup>. Същата ЕД калциев фолинат се прилага през 6-часови интервали в продължение на 72 h. След прилагането на няколко парентерални дози интензивната протективна терапия с калциев фолинат може да продължи с неговото орално приемане до края на периода от 3 дни или докато кръвната картина се нормализира. Ⓛ Мерките за осигуряване на бърза екскреция на метотрексата, като поддържане на висока диуреза и алкализирание на урината, са важна и неотменна част от интензивната протективна терапия с калциев фолинат. Бъбречната функция трябва да се проследява чрез всекидневно измерване на серумния креатинин. Серумната концентрация на резидуалния метотрексат трябва да бъде измерена 48 h след започване на неговата i.v. инфузия. Ако нивото на резидуалния метотрексат превишава 0,5 микромола/литър, калциевият фолинат трябва да бъде прилаган допълнително през 6-часови интервали в продължение на 48 h, докато нивата на метотрексат станат по-ниски от 0,05 микромола/литър. Дозировката на калциевия фолинат трябва да се коригира съответно: на 15 mg/m<sup>2</sup> – при нива на метотрексата ≥ 0,5 μmol/l; на 100 mg/m<sup>2</sup> – при нива на метотрексата ≥ 1 μmol/l; на 200 mg/m<sup>2</sup> – при нива на метотрексата ≥ 2 μmol/l.

**Нежелани реакции:** Повдигане, повръщане, главоболие, тромбоцитопения с повишена склонност към кръвоизливи, анемия, левкопения, намаляване устойчивостта към инфекции, конюнктивит, отит, язвени поражения на устната лигавица, алопеция; нефро-, хепато- и миелотоксичност. Миелосупресивният му ефект се предотвратява с фолиева киселина (i.m.), инжектирана не по-късно от 72 h след метотрексата, респ. с Leucovorin. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежко чернодробно увреждане, КК < 20 ml/min, хипоплазия на костния мозък, туберкулоза, СПИН, язви на устната кухина, активна пептична язва, бременност, кърмене, едновременна ваксинация с жива ваксина.

#### PEMETREXED – INN (АТС код: L01BA04)

● Alimta® (Eli Lilly Export S.A.) – прахообразна субстанция 500 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Pemetrexed Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони с вместимост съответно по 4, 20 и 40 ml (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Alvogen®** (Alvogen IPCo. S.ar.l.) – прахообразна субстанция от 500 и 1000 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Fresenius Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology PLC) – прахообразна субстанция от 500 и 1000 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Heaton®** (Heaton k.s.) – лиофилизиран прах 500 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **Pemetrexed Hospira®** (Hospira UK Ltd) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Lilly®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – прах 100 и 500 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Medac®** (Medac GmbH) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Sandoz®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – прах 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Teva®** ("Тева Фармасютикълс България" ЕООД) – лиофилизиран прах по 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Pemetrexed Tchaikapharma®** (Чайкафарма АД) – лиофилизиран прах 500 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ● **TrixiD®** (Egis Pharmaceuticals PLC) – лиофилизиран прах по 100, 500 и 1000 mg за приготвяне концентрат за инфузионен разтвор в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▼ Има СПП около 81%, ограничен чернодробен метаболизъм и уринна екскреция в непроменен вид 70–90%. Общият му системен клирънс е 91,8% ml/min, а t<sub>1/2</sub> при НБФ (КК 90 ml/min) е 3,5 h. ▲ Пеметрексед инхибира ензимите тимидилатсинтаза, дихидрофолатредуктаза и глицинамид-рибонуклеотид-формил трансфераза, които са ключови фолатно зависими ензими в биосинтеза на тимидин и пуринови нуклеотиди. По този механизъм се нарушават фолатно зависими метаболитни процеси, играещи важна роля при клетъчната репликация. Pemetrexed се транспортира в клетката посредством редуциран фолатен пренос или чрез транспортната система на мембранния фолатно свързващ протеин. В клетките той бързо и ефективно се конвертира до полиглутаматна форма от ензима фолилполиглутамат синтаза. Полиглутаматната форма се задържа в клетките и е дори по-мощен инхибитор на тимидилат синтазата и глицинамид-рибонуклеотид-формил трансферазата. Полиглутаматията е време- и концентрация-зависим процес, който се осъществява предимно в туморните клетки и в по-малка степен – в нормалните тъкани. Полиглутаматните метаболити имат повишено вътреклетъчен полуживот, чрез което се удължава действието на лекарствения продукт в малигнените клетки.



**Показания:** (1) В комбинация с цисплатин пеметрексед е показан за лечение на неподлежащ на резекция *малигнен плеврален мезотелиом* при пациенти, на които до момента не е прилагана ХТ. (2) В комбинация с цисплатин пеметрексед е показан за лечение от първа линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен *НДРБД* (с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология при пациенти, чието заболяване не прогресира непосредствено след ХТ на основата на платинови координационни комплекси). (3) За *монотерапия при лечение от втора линия на пациенти с локално авансирал или метастатичен НДРБД* (с различна от предимно сквамозноклетъчна хистология).

**Приложение:** *Pemetrexed e in vitro несъвместим с разтвори на Рингер*. Всеки флакон, съдържащ 500 mg pemetrexed disodium, трябва да бъде разтворен с 20 ml физиологичен разтвор. Полученият разтвор съдържа 25 mg/ml pemetrexed. Физиологичният разтвор се добавя бавно към флакона, който се разклаща внимателно, докато прахът се разтвори изцяло. Преди венозната инфузия, приготвеният изходен разтвор на Alimta трябва да бъде допълнително разреден със 100 ml физиологичен разтвор без консервант. Химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор е доказана в продължение на 24 h при 2 до 8 °C. От микробиологична гледна точка обаче, продуктът трябва да бъде използван веднага. Всяко неизползвано съдържание на флакона трябва да бъде изхвърлено. *Препаратът трябва да бъде прилаган веднъж на 21 дни*. При *малигнен плеврален мезотелиом* препоръчаната доза Alimta е *500 mg/m<sup>2</sup>* под форма на *i.v. инфузия с продължителност над 10 min, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл*. Препоръчаната доза cisplatin е *75 mg/m<sup>2</sup>*, също под форма на *i.v. инфузия с продължителност над 2 h, като тя трябва да започне приблизително 30 min след завършване на инфузията с pemetrexed, на първия ден от всеки 21-дневен цикъл*. Пациентите трябва да бъдат хидратирани преди и/или след получаване на cisplatin. С цел да се намали честотата и тежестта на кожните НЛР, в деня преди, в деня на и деня след приложение на Alimta трябва да бъде даден ГКС, еквивалентен на 4 mg dexamethasone, приложен орално 2 пъти на ден. За да се намали токсичността на препарата, пациентите трябва също да получават добавки от витамини, вкл. орално фолиева киселина или мултивитаминен продукт, съдържащ фолиева киселина (350 до 1000 mcg/24 h) всекидневно. Необходимо е най-малко 5 дози фолиева киселина да бъдат приети през седемте дни преди първата доза Alimta и приемът на фолиева киселина трябва да продължава по време на пълния лечебен курс и 21 дни след последната доза Alimta. Пациентите трябва също да получат цианкобаламин (1 mg i.m.) през седмицата, преди първата доза Alimta и след това на всеки трети цикъл. Последваща инжекция цианкобаламин може да бъде направена в същия ден, в който се инфузира Alimta. Определянето на дозата в началото на всеки последващ 21-дневен цикъл е в зависимост от понижаването на броя на кръвните клетки или на максималната нехематологична токсичност от предхождащия цикъл на лечение. Лечението може да бъде забавено, за да се остави достатъчно време за възстановяване. След възстановяване пациентите трябва да продължат лечението си като се използват данните в таблици L1–6, които се отнасят за Alimta, използвана самостоятелно или в комбинация с Cisplatin.

**Таблица L1.** Коригиране на дозата Alimta (самостоятелно или в комбинация) и Cisplatin – хематологична токсичност

Понижение на абсолютния брой на неутрофилите <500/mm <sup>3</sup> и спад на тромбоцитите ≥ 50 000/mm <sup>3</sup>	75% от предишната доза (за двата продукта)
Понижение на тромбоцитите ≤50 000/mm <sup>3</sup> , независимо от спада на абсолютния брой на неутрофилите	50% от предишната доза (за двата продукта)

В случай, че пациентите развият нехематологична токсичност (с изключение на невротоксичност или с изключение на 3-та степен покачване на трансаминазите), Alimta не трябва да се прилага до достигане на по-малки или равни стойности, на тези преди започване на лечението. Лечението трябва да бъде подновено в съответствие с данните на табл. L2.

**Таблица L2.** Коригиране на дозата на Alimta (самостоятелно или в комбинация) и Cisplatin – нехематологична токсичност

Критерии	Доза на Alimta (mg/m <sup>2</sup> )	Доза на Cisplatin (mg/m <sup>2</sup> )
3-та или 4-та степен токсичност, с изключение на мукозит	75% от предишната доза	75% от предишната доза
Всяка диария, изискваща хоспитализация (независимо от степента) или степен 3 или 4 диария	75% от предишната доза	75% от предишната доза
Степен 3 или 4 мукозит	50% от предишната доза	100% от предишната доза

В случай, че се прояви невротоксичност, препоръчаното коригиране на дозата на Alimta и Cisplatin е документирано в табл. L3. Пациентите трябва да прекъснат лечението, ако се наблюдава 3-та или 4-та степен невротоксичност.

**Таблица L3.** Коригиране на дозата на Alimta (самостоятелно или в комбинация) и Cisplatin – невротоксичност

Общи критерии за токсичност	Доза на Alimta (mg/m <sup>2</sup> )	Доза на Cisplatin (mg/m <sup>2</sup> )
0–1	100% от предишната доза	100% от предишната доза
2	100% от предишната доза	50% от предишната доза

Лечението с Alimta трябва се преустановява, ако пациентът има някаква хематологична или нехематологична токсичност от степен 3 или 4, след намаление на две дози (с изключение на повишаване на плазмените нива на трансаминазите от 3-та степен) или незабавно, ако се наблюдава степен 3 или 4 невротоксичност. Alimta не се препоръчва при пациенти на възраст под 18 г., тъй като не е установена нейната безопасност и ефективност. При възрастни пациентите с КК ≥ 45 ml/min не се налага адаптиране на дозата. Има недостатъчно данни за употребата на pemetrexed

при пациенти с КК под 45 ml/min; затова употребата му не се препоръчва. Не е установена връзка между AST (SGOT), ALT (SGPT), или общия билирубин и фармакокинетиката на remetrexed.

Пациентите, получаващи Alimta, трябва да бъдат мониторираны преди всяка доза по отношение на ПКК, вкл. диференциално броене и брой тромбоцити. Данните от периодичните кръвни биохимични тестове трябва да бъдат събирани и обобщавани, за да се оценят бъбречната и чернодробна функции. Абсолютният брой на неутрофилите трябва да бъде  $\geq 500/\text{mm}^3$  и тромбоцитите трябва да бъдат  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$  преди започване на всеки цикъл. Pemetrexed може да потисне функцията на костния мозък, което се манифестира с неутропения, тромбоцитопения и анемия. Миелосупресията обикновено е дозолимитираща токсичност. По тази причина пациентите трябва да бъдат проследявани за миелосупресия по време на химиотерапията и Alimta не трябва да се прилага на пациентите, докато абсолютният брой на неутрофилите не стане  $\geq 1500/\text{mm}^3$ , а броят на тромбоцитите не достигне  $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ . Намалението на дозата през последващите цикли се основава на понижаването на абсолютния брой на неутрофилите, на броя на тромбоцитите и на максималната нехематологична токсичност, наблюдавани през предишния цикъл. Пациентите, лекувани с Alimta трябва да бъдат съветвани да приемат фолиева киселина и vitamin B<sub>12</sub>, като профилактична мярка за намаляване на НЛР. Претретирането с dexamethasone (или негов еквивалент) може да намали честотата и тежестта на кожните НЛР. Пациентите с лека до умерена бъбречна недостатъчност (КК от 45 до 79 ml/min) трябва да избягват прием на НСПВЛ с кратък елиминационен полуживот най-малко поне 2 дни преди, в деня, и поне 2 дни след приложение на remetrexed. Всички пациенти, подходящи за лечение с Alimta, трябва да избягват прием на НСПВЛ с продължително време на полуелиминиране за поне 5 дни преди, в деня, и поне 2 дни след приложение на remetrexed. Alimta може да причини умора и пациентите трябва да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини без опора, ако се прояви тази реакция.

**Взаимодействия:** Pemetrexed се елиминира предимно непроменен през бъбреците, в резултат на ГФ и тубулна секреция; комедикацията с нефротоксични продукти (напр. пробенецид\*, НСПВЛ, аминоксиди) може да забави неговия клирънс. Ако съвместното приложение на НСПВЛ е наложително, болните трябва да бъдат внимателно наблюдавани за миелосупресия и СЧ токсичност. Ацетилсалициловата киселина в дози до 325 mg/6 h не повлиява фармакокинетиката на remetrexed. Фармакокинетиката на remetrexed не се повлиява при едновременно приложение с cisplatin и carboplatin. Пероралната фолиева киселина и инжектирането на цианокобаламин мускулно също не повлияват фармакокинетиката на remetrexed.

**Нежелани реакции:** Повдигане, повръщане, stomатит, фарингит, анорексия, диария/запек, диспепсия, обща умора, дехидратация, сензорна невропатия, намаление на КК, кожни обриви, alopecia. Клинично значими токсични НЛР се срещат при 1 до 5% от пациентите, които са лекувани с комбинацията remetrexed и cisplatin; те включват: повишени плазмени концентрации на AST, ALT и GGT, инфекции, хиперпирексия, фебрилна неутропения, БН, болка в гръдния кош, и уртикария; по-рядко се наблюдават сърдечна аритмия и двигателна невропатия. При **предозиране** се наблюдават: неутропения, анемия, тромбоцитопения, мукозит и обрив. Очакваните усложнения от предозиране включват: супресия на костния мозък, която се проявява с неутропения, тромбоцитопения, анемия, инфекции със или без фебрилитет, диария, мукозит. В случай на подозирано предозиране, пациентите трябва да бъдат проследявани по отношение на ПКК и ако е необходимо могат да получат поддържащо лечение. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към remetrexed или към някое от помощните вещества (mannitol, hydrochloric acid, sodium hydroxide), бременност, кърмене.

## **L01BB** Пуринови аналози

### **CLADRIBINE – INN** (АТС код: L01BB04)

● **Litak**<sup>®</sup> (Haupt Pharma GmbH) – инфузионен разтвор 10 mg/5 ml във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ▼ Кладрибин преминава през ХЕБ и концентрациите му в ликвора достигат до 38% от тези в плазмата. ▲ Кладрибин е *аналог на дезоксиаденозина*. Той потиска синтеза и възстановяването на ДНК, като предизвиква разкъсвания на нейната молекула. Действа върху дялящи се и неделящи се миелоидни левкемични клетки, моноцити и лимфоцити.

**Показания:** Косматоклетъчна левкемия, остра миелогенна левкемия у деца и възрастни, лимфоми и лимфопролиферативни заболявания.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Кладрибин се назначава най-често в ДД 0,1 mg/kg под форма на продължителна i.v. инфузия и лечебни курсове с продължителност 7 дни. Друга схема за приложението му е по 0,14 mg/kg/24 h в двучасови i.v. инфузии в продължение на 5 дни.

**Нежелани реакции:** Треска, анемия, тежки опортюнистични инфекции с намаляване на CD4+ лимфоцитите (поради имunosупресивно действие), дозоограничаваща миелосупресия (неутропения и лимфопения). **Противопоказания:** Тежка БН, свръхчувствителност към кладрибин.

### **FLUDARABINE – INN** (АТС код: L01BB05)

● **Fludara**<sup>®</sup> (Genzyme Europe BV) – лиофилизиран прах 50 mg за инжекционен или инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 10 ml (оп. 5 бр.). ● **Fludara Oral**<sup>®</sup> (Genzyme Europe BV) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 15 и 20 бр.). ● **Fludarabine Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор 50 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Fludarabine Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – лиофилизиран прах 50 mg за инжекционен или инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 5 ml (оп. 1 бр.); концентрат за инжекционен или инфузионен разтвор 50 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. 5 бр.). ▲ Флударабин е *флуориран аналог на цитарабина*. В плазмата се дефосфорилира и прониква в туморните клетки, където се превръща в активен трифосфат, потискащ синтеза на ДНК.

**Показания:** За начална химиотерапия на рецидивираща или рефрактерна В-клетъчна хронична лимфоцитна левкоза, нискостепенни неходжкинови лимфоми, новодиагностицирани хронични лимфоцитни левкемии. Началното лечение с флударабин може да стартира само при пациенти с напреднала В-клетъчна хронична лимфоцитна левкоза – стадий III/IV по Rai (Binet C) или пациенти в I/II стадий по Rai (Binet A/B), ако са налице, свързани със заболяването симптоми (загуба на т.м., значителна уморяемост, нощни изпотявания, треска), влошаваща се костно-мозъчна недостатъчност, масивна или прогресивна хепатоспленомегалия или лимфаденопатия, увеличаване на лимфоцитите в периферната кръв с повече от 50% за период от 60 дни или ако се очаква удвояване на лимфоцитите за време по-малко от 12 мес.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** (1) На възрастни флударабин се прилага в ДД от 20 до 30 mg/m<sup>2</sup> в 5 последователни дни под форма на *венозна инфузия* с продължителност 30–120 min. Лечебните курсове могат да се повтарят през 28 дни. Подобрене се наблюдава след 2–3 курса. Оралната ДД флударабин съответства на 1,6 пъти препоръчаната венозна инфузионна доза. (2) При пациенти над 70 г. с КК от 30 до 70 ml/min ДД флударабин трябва да се намали с 50% при непрекъснат контрол на ПКК за оценка на токсичността.

**Нежелани реакции:** Гадене, повръщане, анорексия, стоматит, диария, констипация; рядко – алопеция, кожни обриви, невротоксични прояви (централни и периферни), задух; дозоограничаваща миелотоксичност. Флударабин намалява броя на Т-лимфоцитите (CD4+ и CD8+), което създава риск за развитие на опортюнистични инфекции. **Противопоказания:** Тежка миелосупресия, данни за свръхчувствителност към флударабин.

#### **MERCAPTOPURINE – INN (АТС код: L01BB02)**

● **Xaluprine**<sup>®</sup> (Nova Lab. Ltd) – перорална суспензия 2% 100 ml в бутилки (оп. 1 бр. с градуирана мерителна спринцовка с обем 5 ml). ▼ Оралната бионаличност на меркаптопурин е ниска (около 16%) поради екстензивен първопасажен чернодробен метаболизъм, а елиминационният му полуживот е кратък (90 min). В организма меркаптопурин се превръща в активни 6-тиогуанин *метаблити*, които *блокират синтеза на пурини*. Тиоприн метилтрансферазата инактивира меркаптопурин. ▲ Тиогуаниновите *метаблити* на меркаптопурин *блокират синтеза на пурини*. *Съществува кръстосна резистентност между 6-меркаптопурин и 6-тиогуанин*.

**Показания:** ОЛЛ при деца, подрастващи и възрастни.

**Приложение:** В зависимост от фазата на лечението, началната или таргетната ДД обикновено варира от 25 до 75 mg/m<sup>2</sup> т.п. При пациенти с намалена или липсваща тиоприн метилтрансфераза се използват по-ниски дози. Преди употреба флаконът трябва да се разклати най-малко в продължение на 30 с.

**Нежелани реакции:** Вторична левкемия и миелодисплазия, миелосупресия, левкопения и тромбоцитопения, анемия, артралгия, кожен обрив, фебрилитет, оток на лицето, анорексия, хипогликемия, стоматит, повръщане, диария, разязвяване на устната и/или чревната мукоза, алопеция, преходна олигоспермия, жлъчен застои, хепатална некроза. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, ваксиниране с ваксина против жълта треска.

#### **L01BC Пиримидинови аналози**

##### **CAPECITABINE – INN (АТС код: L01BC06)**

● **Bionoda**<sup>®</sup> (ГлаксосмитКлайн ЕООД) – филм-таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. 120 бр.). ● **Capecitabine Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 500 mg (оп. 120 бр.). ● **Capecitabine Cipla**<sup>®</sup> (Cipla UK Ltd) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 10 и 120 бр.). ● **Capecitabine Fair-Med**<sup>®</sup> (Fair-Med Healthcare GmbH) – филм-таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. 500 бр.). ● **Capecitabine Glenmark**<sup>®</sup> (Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Capecitabine Sandoz**<sup>®</sup> (Sandoz d.d.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90 и 100 бр.). ● **Capecitabine Zentiva**<sup>®</sup> (Zentiva k.s.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 60 бр.). ● **Capeda**<sup>®</sup> ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. по 120 бр.). ● **Coloxet**<sup>®</sup> (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки по 150, 300 и 500 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Ecansya**<sup>®</sup> (KRKA, d.d.) – филм-таблетки 150 mg (оп. 30, 60 и 120 бр.). ● **Xalvobin**<sup>®</sup> (Alvogen IPCo.S. ár.l) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 60 бр.). ● **Xeloda**<sup>®</sup> (F.Hoffmann-La Roche Inc) – филм-таблетки по 150 mg (оп. 60 бр.) и 500 mg (оп. 120 бр.). ● **Vopecidex**<sup>®</sup> (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – филм-таблетки по 150 и 500 mg (оп. по 10, 30, 60 и 120 бр.). ▲ Капецитабин е *пиримидинов аналог, предлекарство*, което се превръща в цитотоксичното производно *5-флуороурацил* (5-FU). Крайният ензим от тази каскада – ангиогенната тимидинфосфорилаза, се намира в до 100 пъти по-високи концентрации в солидните тумори отколкото в нормалните тъкани. По този механизъм се намалява контактът на здравите тъкани с 5-FU.

**Показания:** За монотерапия (много рядко) при *метастатичен КРК*, а по-често в комбинация с оксалиплатин или иринотекан; монотерапия при жени с РМЖ (преди лечение с таксани). В комбинация с доцетаксел – при авансирал или метастатичен карцином на гърдата след неуспех на цитотоксична ХТ (предхождащото лечение трябва да е включвало антрациклин и то само при жени с бързо растящи висцерални метастази и запазено кръвотворене); монотерапия при пациенти с *локално авансирал или метастатичен РМЖ*, при които ХТ с таксани или антрациклини е била неуспешна (или антрациклиновото лечение е противопоказано).

**Приложение:** Препоръчаната доза капецитабин под форма на монотерапия е 1250 mg/m<sup>2</sup> два пъти на ден (сутрин и вечер), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни пауза. Таблетките трябва да се поглъщат с вода в първите 30 min след хранене. При комбинирана терапия препоръчаната доза капецитабин е до 1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти на ден (сутрин и вечер) в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни почивка. При комбиниране със 75 mg/m<sup>2</sup> docetaxel, приложен под форма на едночасова венозна инфузия през интервали от 21 дни, капецитабин се прилага в доза 900 mg/m<sup>2</sup> два пъти на

ден . Преди инфузията на docetaxel пациентките трябва да получат подходяща премедикация. Лечението се прекратява, в случай на прогресия на заболяването или проява на непоносима лекарствена токсичност.

**Взаимодействия:** Пациенти, подложени на кумаринова антикоагулантна терапия, подлежат на регулярно мониториране за настъпили промени в коагулацията. Капецитабин повишава плазмените нива на фенитоина. Токсичността, предизвикана от капецитабин, се контролира чрез адекватно симптоматично лечение, намаляване на ДД или спиране на лечението. Не се препоръчва комедикация с алопуринол поради отслабване на терапевтичната ефективност на капецитабин.

**Нежелани реакции:** Диария, повдигане, повръщане, абдоминални болки, стоматит, ксеростомия, флатуленция, incontinentia alvi (но понякога – констипация); палмаро-плантарна еритродизестезия (синдром "ръка-крак"), дерматит, алоpecia, ксеродермия, еритематозен обрив, кожна хиперпигментация, сърбеж, локализирана екسفолация; отпадналост и лесна уморяемост, фебрилитет, летаргия, астения; главоболие, парестезия, безсъние, хиперестезия, конфузия, атаксия, дизартрия, нарушения в равновесието и координацията; отоци на долните крайници, болки в гръдния кош, angina pectoris, ОМИ, СН, сърдечен арест, кардиомиопатия, тахикардия, SV аритмии; жълтеница, ЧН, холестатичен хепатит; намаление на хемоглобина, неутропения, тромбоцитопения; хипербилирубинемия, хипергликемия; дехидратация, сълзотечение, епистаксис, артралгия, депресия, немотирирана кашлица. Възможно е развитие на НЛР, свързани с миелотоксичността като локални и фатални системни инфекции, сепсис. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към капецитабин или някоя от неговите съставки; деца под 18 г.; бременност, кърмене; КК под 30 ml/min; тежка левкопения, тежко увреждане на черния дроб, лечение със sorivudine\* или неговите аналози (brivudine и др.).

#### ЦЫТАРАБИН – INN (АТС код: L01BC01)

● **Alexan®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – инжекционен разтвор 100 mg/5 ml в ампули (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 50 mg/ml по 10 ml (= 500 mg), 20 (= 1000 mg) и 40 ml (= 2000 mg) в ампули (оп. по 1 бр.). ● **Cytarabine Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционни или инфузионни разтвори съответно по 100 mg/1 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 500 mg/100 mg/5 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 1000 mg/10 ml (оп. 1 бр.) и 2000 mg/20 ml (оп. 1 бр.). ● **Cytarabine Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – инжекционни разтвори в ампули по 40 mg/2 ml (оп. 10 бр.), 100 mg/5 ml (оп. 10 бр.), 1000 mg/20 ml (оп. 1 бр.) и 4000 mg/80 ml (оп. 1 бр.). ▲ Цитарабин е антиметаболит на пиримидина с цитоксично и имunosупресивно действие.

**Показания:** «Спасителни» схеми при пациентки с РМШ, претретирани с множество курсове; малигнен тимом в комбинации; тумори в най-ранна детска възраст; остри миелоидни левкемии; изострени хронични левкемии; лимфогрануломатоза (III и IV ст.); лимфосарком.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L5.

**Приложение:** Цитарабин се инжектира бавно *венозно, венозно инфузионно или подкожно* в доза, съответна на комбинацията, в която най-често се прилага. Монотерапията с него е на практика казуистика. ① *Индукция на ремисия чрез продължително индукционно лечение:* а) Струйно венозно цитарабин се въвежда в ДД 2 mg/kg в продължение на 10 дни при ежедневен контрол на ПМК. При липса на противолевкемичен ефект ДД може да бъде повишена до 4 mg/kg. б) 24-часова венозна инфузия на цитарабин в доза 0,5 до 1 mg/kg. След 10 дни според степента на токсичността ДД може да се повиши на 2 mg/kg. ② *Индукция на ремисия чрез периодично индукционно лечение:* а) Струйно венозно продуктът се въвежда в доза от 3 до 5 mg/kg в 5 последователни дни. След 2 до 9 дни са провежда следващата серия. Продължава се до получаване на клиничен отговор или проява на токсичност. б) 24-часова инфузия на цитарабин в доза от 100 до 200 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 5 до 7 дни, в комбинация с други цитостатици. Допълнителни цикли са възможни през интервали от 2–4 седмици. ③ *Поддържаща терапия:* а) Цитарабин се прилага струйно венозно или се инжектира подкожно в доза 1 mg/kg един или два пъти седмично. б) Непрекъсната 5-дневна i.v. инфузия на цитарабин в доза от 100 до 200 mg/m<sup>2</sup> през интервали от 30 дни като моно- или комбинирана ХТ.

**Нежелани реакции:** Увреждане на костния мозък, УЧФ, гадене, повръщане, втрисане, анорексия, хиперурикемия, артралгия, алоpecia, флебит. **Противопоказания:** Бременност, чернодробни заболявания.

#### ФЛУОРОУРАЦИЛ – INN (АТС код: L01BC02)

● **Fluorouracil Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор 50 mg/ml във флакони по 5 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 20 ml (оп. 1 бр.) и 100 ml (оп. 1 бр.). ● **5-Fluorouracil Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр.) и ампули (оп. 5 бр.); 500 mg/10 ml във флакони (оп. 1 бр.) и ампули (оп. по 5 и 10 бр.); 1000 mg/20 ml във флакони (оп. 1 бр.); 2500 mg/50 ml във флакони (оп. 1 бр.) и 5000 mg/100 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **Fluorouracil Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – инжекционен разтвор 50 mg/ml 5 ml (оп. по 1 и 5 бр.), 10 ml (оп. по 1 и 5 бр.) и 20 ml във флакони (оп. 1 бр.).

▼ Флуороурацил (5-FU) има t<sub>1/2</sub> около 16 min. От 7 до 20% от приложената ДД препарат се екскретира в непроменен вид с урината. ▲ Той е *предлекарство* – антиметаболит на пиримидина. В туморните клетки 80–90% от приложената доза се превръща в активния метаболит 5-флуоро-2-дезоксисуридинова киселина, която инхибира тимидилатсинтазата, и води до получаване на лъжливи нуклеотиди. Препаратът потиска по-силно синтеза на ДНК и по-слабо – на РНК.

**Показания:** *Венозно инфузионно* и болусно, най-често в комбинации при карцином на колона, ректума, стомаха, панкреаса и млечната жлеза.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L5.

**Приложение:** ① При *монотерапия* флуороурацил се инжектира *венозно капково* в доза 480 mg/m<sup>2</sup> т.п. (12 mg/kg т.м.), разреден в 500 ml 5% разтвор на глюкоза или физиологичен разтвор. Разреденият разтвор се инфузира със скорост 40 k/min в продължение на 4 h. МДД 5-FU е 800 mg. Според една от стандартните схеми се препоръчват 5 инфузии, проведени в 5 последователни дни и схемата е наречена на името на Американската клиника Майо. Приложението през

седмица вече не се прилага, а се използват схеми по 48-часови непрекъснати вливания в комбинация с калциев фолинат и иринотекан – ФОЛФИРИ през 15 дни или през същия интервал 5-FU, калциев фолинат и оксалиплатин – ФОЛФОКС. Тези схеми могат да се редуват. Схемата, съдържаща оксалиплатин, се използва и за профилактична, адювантна ХТ при радикално оперирани пациенти с по-висок риск, а калциевият фолинат е задължителен за почти всички схеми с 5-FU, както адювантни, така и лечебни. Ако не се появят белези на интоксикация, на 6-ия, 8-ия, 10-ия и 12-ия ден 5-FU се инфузира в два пъти по-малка ДД (6 mg/kg). Не се прилага 5-FU на 5-ия, 7-ия, 9-ия и 11-ия ден. Лечението трябва да се прекрати в края на 12-ия ден, дори ако не се проявят токсични явления. Курсовата доза 5-FU е 3–5 г. Ако препаратът се понася добре, посочената схема на лечение и дозировка се повтаря през интервали от 30 дни. Някои пациенти получават от 9 до 45 курса в продължение на 12 до 60 мес. ② В комбинация с калциев фолинат за лечение на метастатичен КРК. Често използвана при възрастни и ПНВ е т. нар. *схема веднъж месечно*: един път месечно в продължение на 5 последователни дни калциевият фолинат се прилага bolus i.v. в ДД 20 mg/m<sup>2</sup> (или под форма на двучасова инфузия в доза 200 mg/m<sup>2</sup>), непосредствено последван от 5-FU (375 или 425 mg/m<sup>2</sup>). Броят на едномесечните цикли (през първите 5 дни от които се прилага комбинацията Leucovorin/5-FU) се определя от онкотерапевта. По време на лечението ПКК на пациента се изследва не по-рядко от три пъти в седмицата, а при поява на първите признаци за потискане на кръвотворенето – ежедневно.

**Нежелани реакции:** Потискане на хемопоезата, диария, улцерозен стоматит, повръщане, дерматит и алоpecia. Потискането на кръвотворенето може да се настъпи по време на лечението или 8 до 14 дни след него. Прилагането на препарата се прекратява при първите токсични признаци (диария, повръщане, улцерозен стоматит) и при понижаване на броя на левкоцитите под 3.10<sup>3</sup>/l, а на тромбоцитите под 100.10<sup>3</sup>/l. **Противопоказания:** Терминални стадии на заболяванията, кахексия, силно УЧФ и/или УБФ, намален брой на левкоцитите под 4.10<sup>3</sup>/l и на тромбоцитите под 150.10<sup>3</sup>/l. След лъчева терапия или след прилагане на други противоракови средства флуороурацил се прилага след интервал от 1 до 1,5 мес. при напълно възстановена ПКК.

#### **GEMCITABINE – INN (ATC код: L01BC05)**

● **Dercin**<sup>®</sup> (EGIS Pharmaceuticals PLC) – прах за получаване на инфузионен разтвор по 200 и 1000 mg във флакони с вместимост съответно по 10 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Gembin**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор 40 mg/ml съответно по 200 mg/5 ml, 1000 mg/25 ml, 2000 mg/50 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Gemcit**<sup>®</sup> (Фрезениус Каби България ЕООД) – прах съответно по 200, 1000, 1500 и 2000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine Accord** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 100 mg/ml съответно по 200 mg/2 ml, 1000 mg/10 ml, 1500 mg/15 ml и 2000 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор 40 mg/ml съответно по 200 mg/5 ml, 1000 mg/25 ml, 2000 mg/50 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine CSC**<sup>®</sup> (CSC Pharmaceuticals Handles GmbH) – прах по 200 и 1000 mg в стъклени флакони с вместимост съответно по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH) – прах по 200 и 1000 mg в стъклени флакони с вместимост съответно по 10 и 50 ml (оп. по 1 и 5 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 10 mg/ml съответно по 200 mg/20 ml, 500 mg/50 ml и 1000 mg/100 ml в стъклени флакони (оп. по 10 бр.). ● **Gemcitabine Hospira**<sup>®</sup> (Hospira UK Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 38 mg/ml съответно по 200 mg/5.3 ml, 1000 mg/26.3 ml и 2000 mg/52.6 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine Mylan**<sup>®</sup> (Mylan S.A.S.) – прах по 200, 1000 и 2000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 10, 50 и 100 ml (оп. по 1, 5, 10 и 20 бр.). ● **Gemcitabine Pharma Resources**<sup>®</sup> (Pharma Resources GmbH) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine Polpharma**<sup>®</sup> (Pharmaceutical Works Polpharma SA) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 10 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine Strides**<sup>®</sup> (Strides Arcolab International Ltd) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Gemcitabine Teva**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор 40 mg/ml съответно по 200 mg/5 ml, 1000 mg/25 ml и 2000 mg/50 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Gitrabin**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – прах по 200 и 1000 mg за приготвяне на инфузионен разтвор с концентрация 38 mg/ml в стъклени флакони съответно с вместимост по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Има t<sub>1/2</sub> 42–94 min. ▲ Гемцитабинът действа в S-фазата на клетъчния цикъл. Инхибира рибонуклеотид редуказата и ДНК-полимеразата, *индуцира апоптозата*.

**Показания:** В комбинация с цисплатин гемцитабин е показан като първи избор за химиотерапия на локално авансирал (иноперабилен – IIIA или IIIB стадий) или метастатичен (IV стадий) НДКБД; палиативна терапия на недребноклетъчен белодробен карцином; локално напреднал или метастатичен панкреатичен аденокарцином; панкреатичен аденокарцином, рефрактен на 5-FU; напреднал карцином на пикочния мехур (IV стадий с инвазия в гладката мускулатура с или без метастази) в комбинация с цисплатин; неоперабилен, локално рецидивиращ или метастазирал рак на гърдата в химиотерапевтични протоколи с паклитаксел при пациентки, развили повторно растеж след адювантна/неадювантна химиотерапия (преди тази химиотерапия трябва да се включи антрациклинов антибиотик, ако няма противопоказания); лечение на рецидивиращ епителиален *carcinoma ovarii* в комбинация с карбоплатин у пациентки, получили рецидив най-малко 6 мес. след основната терапия с платина.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Единственият разрешен разтворител за разтавяне на гемцитабиновия лиофилизат е 0.9% инжекционен разтвор на натриев хлорид. Не се препоръчва смесването на препарата с други лекарствени средства при неговото разтавяне. В концентрации по-високи от 38–40 mg/ml гемцитабин може да се разтвори непълно и те трябва да се избягват. ① При карцином на пикочния мехур препоръчваната доза гемцитабин е 1000 mg/m<sup>2</sup>, инфузирана венозно за 30 min, на ден 1-ви, 8-ми и 15-ти от всеки 28-дневен цикъл в комбинация с цисплатин. Цисплатин се назначава

в доза 70 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-ви и 2-ри от всеки 28-дневен цикъл. Този 4-седмичен цикъл след това се повтаря. В зависимост от степента на проявена токсичност дозата може да се намали в рамките на един цикъл. ② При *НДКБД* се назначава в доза 1000 mg/m<sup>2</sup> в 30-минутна *венозна инфузия*, веднъж седмично в три последователни седмици. След една седмица цикълът се повтаря, като дозата може да се намали при токсични прояви. ③ При *рак на панкреаса* се прилага същата доза веднъж седмично в продължение на не повече от седем седмици, като след едноседмична пауза същата доза се прилага веднъж седмично всеки три седмици от месеца. ④ При *РМЖ* се прилага паклитаксел в доза 135 mg/m<sup>2</sup>, аплициран като 180-минутна венозна инфузия, последван от гемцитабин (1000 mg/m<sup>2</sup>) под форма на 30-минутна инфузия на всеки 21 дни. Преди започване на лечението пациентите трябва да имат абсолютен брой на гранулоцитите не по-малък от 1500 x 10<sup>6</sup>/l. ⑤ При *карцином на яйчника* гемцитабин се инфузира венозно в различни дози, както под формата на монотерапия, така и в различни комбинации. Например 1000 mg/m<sup>2</sup> за 30 min, на ден 1-ви и 8-ми от всеки 28-дневен цикъл. След гемцитабин се назначава карбоплатин на ден 1-ви в съответствие с таргетната площ под АUC.

**Нежелани реакции:** Повръщане, диария, запек, грипоподобни явления, периферни отоци, миелосупресия.  
**Противопоказания:** Свръхчувствителност към гемцитабин, бременност, кърмене.

**TEYSUNO®** (АТС код: L01BC53) (Nordic Pharma; Новус ЕООД) – твърди капсули (оп. по 42 и 84 бр.), съдържащи: 15 mg tegafur, 4.35 mg gimeracil и 11.8 mg oteracil (оп. по 42 и 84 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*

**Показания:** В съчетание с цисплатин при възрастни с *рак на стомаха в напреднал стадий*.

**Приложение:** Стандартната доза Teysuno (в съчетание с цисплатин) е 25 mg/m<sup>2</sup> орално (изчислена по отношение съдържанието на тегафур) два пъти на ден, сутрин и вечер, в продължение на 21 дни, последвани от 7 дни почивка (1 лечебен курс). Този цикъл се повтаря на всеки 4 седмици. Препоръчаната доза цисплатин е 75 mg/m<sup>2</sup>, въведен под форма на венозна инфузия един път на всеки 4 седмици.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към някои от активните компоненти, анамнеза за тежки НЛР при лечение с флуоропиридини, дефицит на дихидропиридин дехидрогеназа, тежка миелосупресия, пациенти на хемодиализа, комедикация с флуоропиридини или бривудин, увреждане на бъбреците и слуховия нерв, потискане на костно-мозъчната функция, бременност, кърмене.

**TRIFLURIDINE & TIPIRACIL** (АТС код: L01BC59)

● **Lonsurf® 15 mg/6,14 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 20, 40 и 60 бр.). ● **Lonsurf® 20 mg/8,19 mg** (Les Laboratoires Servier) – филмирани таблетки (оп. по 20, 40 и 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Трифлуридин е нуклеозиден аналог на тимидин, а типирацил е инхибитор на римидин фосфорилизата. Lonsurf притежава противотуморна активност както по отношение на 5-флуороурацил чувствителен, така и спрямо резистентен КРК.

**Показания:** Възрастни пациенти с метастатичен КРК, които преди това са лекувани (или е било преценено, че са неподходящи за лечение) с флуоропиримидини, оксалиплатин и иринотекан, анти-VEGF средства и анти-EGFR средства.

**Приложение:** Препоръчваната начална доза е Lonsurf 35 mg/m<sup>2</sup>/12 h p.o. в ден 1, 5, 8 и 12 на всеки 28-дневен цикъл. ЕД се изчислява по отношение съдържанието на трифлуридин в таблетката. ДД може да бъде повишавана с 5 mg. МЕД за *възрастни* е 80 mg, а МДД е 160 mg p.o. Препаратът се приема с чаша вода 1 h след закуска или вечеря.

**Нежелани реакции:** Отслабване на апетита, болки в корема, запек, стоматит, СЧ кръвоизливи, стоматит, глосит, гастрит, колит, езофагит, хипоалбуминемия, елевация на чернодробните ензими, хипербилирубинемия, еритем, сърбещ, обриви, протеинурия, цистит, хематурия, хиперкреатининемия, безсъние, хиперпирексия, дизгеузия, периферна невропатия, главоболие, мигалгия, замаяване, зачервяване на лицето, диспнея, кашлица, удължаване на QT.  
**Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

## **L01C** Растителни алкалоиди и други природни продукти

### **L01CA** Винка алкалоиди и аналози (антимитотични лекарства)

☞ Винка алкалоидите и техните аналози имат фазово специфично действие върху клетъчния цикъл. Повлияват фаза М на циклиращите туморни клетки. Спират митозата в метафаза и инхибират синтеза на транспортната РНК чрез нейното ацетилиране. Наричат се още **митотични инхибитори (отрови или инхибитори на делителното вретено)**.

**VINBLASTINE – INN** (АТС код: L01CA01)

● **Cytoblastin®** (Cipla Ltd) – инжекционен разтвор 10 mg/10 ml в ампули (оп. 1 бр.). ▼ Представлява алкалоид, изолиран от растенията *Vinca rosea L. u Catharanthus roseus L.* с t<sub>1/2β</sub> 25 h, Vd 27,3 l/kg, СПП 99% и жлъчна екскреция 95%. ▲ Спира митозата в метафаза и инхибира синтеза на транспортната РНК чрез нейното ацетилиране (проявява **антимитотично действие** – отрова на делителното вретено).

**Показания:** В комбинирани схеми за лечение на генерализирани форми на болестта на Ходжкин (III и IV стадий), неходжкинови лимфоми, ретикулоцитен сарком, лимфосарком, mycosis fungoides, histiocytosis X.

**Рискова категория за бременност: D.**

**Приложение:** Винбластин се въвежда *бавно венозно веднъж в седмицата*, като за възрастни се препоръчват следните дозировки: първа седмица – 3.7 mg/kg/m<sup>2</sup>, втора седмица – 5.5 mg/kg/m<sup>2</sup>, трета седмица – 7.4 mg/kg/m<sup>2</sup>, четвърта седмица – 9.25 mg/kg/m<sup>2</sup> и пета седмица – 11.1 mg/kg/m<sup>2</sup>. Ако броят на левкоцитите се понижи под 3.10<sup>9</sup>/l, препаратът се спира и се провежда антибиотична профилактика. Винбластин се прилага също в комбинирани схеми при

рак на тестисите на 1-ия и 2-ия ден, в зависимост от т.п., но никога повече от 10 mg еднократно през интервали от 21 до 28 дни. Прилага се в схеми при РМШ и злокачествени тумори на главата и шията. Много рядко в хематологията може да се използва като монотерапия.

**Нежелани реакции:** Левкопения, преходна агранулоцитоза, главоболие, обща отпадналост, парестезии, повръщане, гастралгия, жълтеница, стоматит, хеморагичен цистит, протеинурия, олигоспермия, конвулсии, психична депресия, артралгия, алоpecia, флебит. **Противопоказания:** Потискане на кръвотворенето, остри СЧ заболявания, язвена болест.

#### VINCRIStINE – INN (АТС код: L01CA02)

● **Cytocristin**<sup>®</sup> (Cipla Ltd) – инжекционен разтвор 1 mg/1 ml (оп. 1 бр.). ▼ Винкристинът е алкалоид, изолиран от растението *Vinca rosea L.* със СПП 75%,  $t_{1/2\beta}$  24 h и жлъчна екскреция 80%. ▲ Притежава цитостатично и антимиотично действие.

**Показания:** Левкемия (вкл. лимфоцитна левкемия, ХЛЛ, остра миелогенна левкемия, бластна криза при хронична миелобластна левкемия; ходжкинов лимфом; неходжкинови лимфоми; РМЖ; карцином на главата и шията; дребноклетъчен бронхогенен карцином; мултиплен миелом; ембринален рабдомиосарком; невробластом; тумор на Wilms; сарком Ewing.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Винкристин се инжектира *бавно венозно един път седмично*, като за *възрастни* дозата варира от 1,4 до 2 mg/kg/m<sup>2</sup> (респ. от 0,025 до 0,075 mg/kg т.м.). *Деца* са по-толерантни към винкристин. При тях седмичната доза е 1, 5 до 2 mg/kg/m<sup>2</sup>. При *остра левкемия* може да се използва следния подход на нарастване на дозите при деца: първа доза (респ. първа седмица) – 0,05 mg/kg т.м. винкристин, втора доза – 0,075 mg/kg, трета доза – 0,1 mg/kg и четвърта доза – 0,125 mg/kg до достигане на максимум 0,15 mg/kg. Не е необходимо обаче дозата да се повишава след достигане на ремисия, а тя трябва да се редуцира до 0,05 – 0,075 mg/kg един път седмично.

**Нежелани реакции:** Алоpecia, запек, безсъние, парестезии, мускулна слабост, атаксия, отслабване, СЧ колики, повръщане, улцерозен стоматит, полиурия, повишаване на т.т. Лечението с винкристин се спира при наличие на периферен неврит, повишена т. т., констипация. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, пациенти с деминерализиращ синдром на Charcot-Mare-Tooth.

#### VINOReLBINE – INN (АТС код: L01CA04)

● **Navelbine**<sup>®</sup> (Pierre Fabre Medicament) – концентрат за инфузионен разтвор 10 mg/ml в ампули по 1 и 5 ml (оп. по 10 бр.); меки капсули по 20 mg в моноблестери (оп. по 1 бр.). ● **Tevarelbine**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор 10 mg/ml в ампули по 1 и 5 ml (оп. по 10 бр.). ● **Vinorelbine Actavis**<sup>®</sup> („Активис“ ЕАД) – концентрат за инфузионен 10 mg/ml в стъклени флакони по 1 и 5 ml (оп. по 1 бр.). ● **Vinorelbine Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен 10 mg/ml във в стъклени флакони по 1 и 5 ml (оп. по 1 бр.). ● **Vinorelbine Strides**<sup>®</sup> (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат за инфузионен 10 mg/ml в стъклени флакони по 1 и 5 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Има СПП 75%,  $t_{1/2\beta}$  27,7–43,6 h, жлъчна екскреция 46% и уринна екскреция 18%. ▲ Представява *селективен антимиототубулен агент*.

**Показания:** При НДРБД се използва при адювантна ХТ, когато има индикации за това за радикално лечение в по-напреднали стадии. По-рядко се използва при метастатично болни (един от най-ефективните препарати), напреднал РМЖ. При рак на яйчниците се прилага при изчерпани други лечебни възможности. В хематологията – при ходжкинови и неходжкинови лимфоми.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Въвежда се *венозно* в доза от 25 до 30 mg/m<sup>2</sup>/7 дни. Капсулите се приемат орално 1 път седмично в доза 60 mg/m<sup>2</sup>, като след третия месец се препоръчва увеличение на дозата на 80 mg/m<sup>2</sup>/седмично в случай, че няма данни за понижаване на неутрофилите поне един път под 500/mm<sup>3</sup>. Лекарството може да се въвежда в седмичен режим като монотерапия или най-често се прилага под формата на комбинирано лечение.

**Нежелани реакции:** Мукозит, гадене, повръщане, диария или запек, хепатотоксичност, миелосупресия, невротоксичност (парестезии, миалгия, арефлексия). При комбинирано прилагане с флуороурацил се усилва токсичното действие на винорелбин върху лигавиците. **Противопоказания:** ЧН, изразена свръхчувствителност.

#### **L01CB** Подофилотоксинови деривати (епиподофилотоксини)

☞ Етопозид и тенипозид\* са полусинтетични деривати на подофилотоксина, който представлява гликозид, извлечен от коренището на растението *Podophyllum peltatum*. Те блокират късната G<sub>2</sub> фаза в клетъчния цикъл като **инхибитор топоизомераза II**.

#### ETOPOSIDE – INN (АТС код: L01CB01)

● **Etoposide Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – концентрати от 100 mg/5 ml (оп. 5 бр.) и 250 mg/12.5 ml (оп. 1 бр.) за приготвяне на инфузионни разтвори в стъклени флакони. ● **Etoposide Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат 2% за инфузионен разтвор в стъклен флакон, съдържащи 100 mg/5 ml (оп. 1 бр.). ● **Etoposide Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат 2% за инфузионен разтвор в стъклени флакони, съдържащи 50 mg/2.5 ml, 100 mg/5 ml, 200 mg/10 ml и 400 mg/20 ml (оп. по 1 бр.). ● **Etoposide ESP Pharma**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за i.v. инфузия с 100 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ● **Etoposide Teva**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml във флакони по 5, 10, 20, 25 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ● **Etoside**<sup>®</sup> (Cipla Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 100 mg/5 ml във

флакони (оп. 1 бр.). ▼ Има орална бионаличност 25–75% и СПП 94%. ▲ Продуктът блокира ядрения ензим топоизомераза II и предизвиква едно- и двойноверижни разкъсвания в молекулата на ДНК.

**Показания:** Етопозид в комбинация с цисплатин е схема с най-добра активност и „златен стандарт“ в Западна Европа и САЩ, както и в нашата страна за първа линия на лечение при ДКРБД. Използва се в лечението на някои хемобластози, като втора линия на лечение при рак на яйчниците, сарком на Капоши, свързан или несвързан с HIV, тестикуларни карциноми, РМШ, рак на стомаха и др.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Инфузира се венозно в ДД 50 до 150 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 3 до 5 последователни дни през 3 до 4 седмици. Бързото приложение води до хипотония и дозата за деня трябва да изтича за не по-малко от 2 h.

**Нежелани реакции:** Бронхоспазъм и артериална хипотония (при бърза i.v. инфузия); обратима алопеция; повдигане, повръщане и мукозити (по-чести при орално, отколкото при i.v. приложение); дозоограничаваща левкопения; при предозиране – хепато- и кардиотоксичност. **Противопоказания:** (1) Абсолютни – тежка миелосупресия, свръхчувствителност към етопозид, бременност, кърмене. (2) Относителни – миелосупресия, чернодробно или бъбречно заболяване, варицела, инфекциозни компликации.

#### TENIPOSIDE\* – INN (АТС код: L01CB02)

● **Vumon\*** (Bristol-Myers Squibb) – инжекционен разтвор 50 mg/5 ml в ампули (оп. 10 бр.). ▲ Тенипозид е полусинтетичен дериват на подофилотоксина, блокиращ *топоизомераза II*. Предизвиква разкъсвания в молекулата на ДНК.

**Показания:** Болест на Ходжкин, неходжкинови лимфоми, солидни тумори (главно мозъчни), тумори на млечната жлеза и яйчниците.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Тенипозид се прилага венозно в доза от 150 до 200 mg/m<sup>2</sup> два пъти седмично в продължение на 4 седмици (в комбинирано лечение при левкемии). При солидни тумори се назначава в доза 60 до 90 mg/m<sup>2</sup>/7 дни.

**Нежелани реакции:** Хипотензия (при бързо i.v. въвеждане), СЧ смущения, анафилактоидни реакции, алопеция (рядко), дозозависима миелотоксичност.

#### L01CD Таксани

☞ Таксаните имат растителен произход. Те усилват полимеризацията на микротубулите, предизвикват тяхната стабилизация и блокират клетъчната митоза. Свързват бета-тубулина като инхибират микротубулната дислокация. Към таксаните се отнасят: кабазитаксел, доцетаксел и паклитаксел. Цитостатикът *ербулин* е *нетаксанов микротубулен агент*.

#### CABAZITAXEL – INN (АТС код: L01CD04)

● **Jevtana®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – 60 mg/15 ml концентрат за инфузионен разтвор с разрежител във флакон (оп. 1 бр.).

**Показания:** *Кастратионно-резистентен РПЖ*, при който е проведено лечение с доцетаксел и е прогресирал. Кабазитаксел показва активност, вкл. при болни, станали резистентни на доцетаксел и имащи локално авансирал и/или метастазирал РПЖ, като показва отлична повлияемост, много добра поносимост, вкл. при пациенти над 80 г.

**Приложение:** Около 30 min преди всяко приложение на кабазитаксел се извършва *антиалергична премедикация*: дифенхидрамин 25 mg, дексаметазон 8 mg и ранитидин 300 mg. По време на лечението е необходима адекватна хидратация, за да се предотврати БН. Препоръчителната доза кабазитаксел е 25 mg/m<sup>2</sup>. Изходният разтвор се разрежда с 5% глюкоза или с физиологичен разтвор до инфузионна концентрация 0,10 mg/ml или 0, 26 mg/ml. Приготвеният инфузионен разтвор е годен за употреба в продължение на 8 h, съхраняван при стайна температура. Той се въвежда като еднoчасова венозна инфузия на всеки 21 дни в комбинация с преднизон или преднизолон 10 mg на ден, прилаган ежедневно по време на лечението.

**Нежелани реакции:** Леко гадене, рядко единични повръщания, алопеция, хемодепресия, рядко достигаща животозастрашаващи стойности; дехидратация, главоболие, промени в артериалното налягане, метеоризъм, хематурия, периферни отоци, повишение на трансaminaзите, дехидратация, анорексия, понижаване на т.м., алергични прояви. Лечението с кабазитаксел се прекратява, ако НЛР продължават и след редуциране на дозата на 20 mg/m<sup>2</sup>. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към таксани, неутрофили <1500/mm<sup>3</sup>, едновременна ваксинация срещу жълта треска.

#### DOCETAXEL – INN (АТС код: L01CD02)

● **Docetaxel Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml и 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml и 140 mg/14 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/0.5 ml и 80 mg/2 ml в стъклени флакони (оп. по 2 бр.). ● **Docetaxel AqVida®** (Haemato Pharm GmbH) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 140 mg/7 ml и 160 mg/8 ml. ● **Docetaxel Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml и 160 mg/16 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Docetaxel Haemato®** (Haemato Pharm GmbH) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 140 mg/7 ml и 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Hospira®** (Hospira UK Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/2 ml, 80 mg/4 ml и 120 mg/6 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Kabi®**



(Фрезениус Каби България ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор по 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. 1 бр.). ● **Docetaxel Lek**<sup>®</sup> (Sandoz d.d.) – концентрат за инфузионен разтвор по 10 mg/1 ml, 20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml и 160 mg/16 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Mylan**<sup>®</sup> (Mylan S.A.S.) – концентрат за инфузионен разтвор 20 mg/0.5 ml плюс разтворител 1.8 ml в еднодозови стъклени флакони (оп. по 1 бр.); концентрат за инфузионен разтвор 80 mg/2 ml плюс еднодозов флакон с разтворител 7.1 ml в еднодозови стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Docetaxel Pfizer**<sup>®</sup> (Pfizer Europe MA EEIG) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/2 ml, 80 mg/8 ml, 130 mg/13 ml и 200 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Docetaxel Strides**<sup>®</sup> (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/0.5 ml с 1.8 ml разтворител и 80 mg/2 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Tolnexa**<sup>®</sup> (KRKA, d.d. Novo Mesto) – концентрат за инфузионен разтвор по 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml и 160 mg/8 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▼ Доцетаксел е полусинтетичен препарат от *групата на таксаните* с  $t_{1/2}$  11 h. Той се разпределя в повечето тъкани и достига висока концентрация в клетките. ▲ Засилва полимеризацията на микротубулите, предизвиква тяхната стабилизация и *блокира клетъчната митоза*.

**Показания:** Доцетаксел е алкалоиден естер на *Западния или Европейския сребърен тис*. Както паклитаксел той се използва при редица солидни тумори, както за адювантно лечение, така и при метастатични болни с отличен лечебен ефект. Прилага се венозно с дексаметазонава премедикация. При РМЖ по-рядко се използва адювантно като се изпълняват 4 курса с антрациклини, непосредствено последвани от 4 курса с доцетаксел. При жени със ССЗ, при които антрациклини не могат да се приложат, се прилага адювантно в комбинация с циклофосфамид. Може да се приложи предшествашо преди ХТ с цел намаляване туморния обем и извършване органосъхраняваща операция. При HER-позитивни жени с метастази от РМЖ се прилага както самостоятелно, така и в комбинация с трастузумаб. В редки случаи се използва комбинацията му с капецитабин, но при строго прецизирани пациентки с бързорастящи органи метастази и много стабилна хемопоеза, тъй като при тази комбинация има смъртност и от самото лечение – тежко и рефрактерно потискане на хемопоезата. При НДКРБД се използва като втора линия на лечение в метастатичен стадий след изчерпване ефекта на първа линия. При РПЖ се прилага на фона на ежедневен прием на 10 mg преднизолон през устата на 21 дни при кастрационно – резистентен РГЖ. Има много добър ефект в различни комбинации при рак на стомаха, вкл. аденокарцином на гастроэзофагеалната връзка, както и при някои болни с тумори на главата и шията.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Изходният разтвор на доцетаксел е с концентрация 10 mg/ml и се приготвя *ex tempore* с приложения разтворител. Необходимата ЕД се инжектира в инфузионен сак или банка за инфузия, съдържаща 250 ml 5% глюкоза или физиологичен разтвор, като концентрацията на доцетаксел не трябва да е по-голяма от 0,74 mg/l. Разрежданият продукт се въвежда под форма на *венозна инфузия* в доза от 75 mg/m<sup>2</sup>/3 седмици в състава на комбинирана ХТ и 100 mg/m<sup>2</sup>/3 седмици като монотерапия. Инфузията продължава от 30 до 60 min. За да се избегне задръжката на течности, се провежда премедикация с дексаметазон, един ден преди и 4 дни след инфузията, в ДД 14–16 mg.

**Нежелани реакции:** Кожни обриви, бронхоспазъм; хипотензия; инфекциозни усложнения; дозоограничаваща неутропения (при около 75% от случаите), рядко – тромбоцитопения и анемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към доцетаксел, тежки УЧФ, неутропения.

**PACLITAXEL – INN** (АТС код: L01CD01)

● **Eucol**<sup>®</sup> (Novapharm GmbH) – концентрат 0.6% за i.v. инфузия по 30 mg/5 ml, 100 mg/16.7 ml и 300 mg/50 ml във флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Genexol**<sup>®</sup> (Нео Балканика ЕООД) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml в стъклени флакони по 300 mg/5 ml и 100 mg/16.7 ml (оп. по 1 бр.). ● **Paclitaxel Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 25, 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Paclitaxel Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 25 и 50 ml във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Paclitaxel Kabi**<sup>®</sup> (Фрезениус Каби България ЕООД) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 25, 50 и 100 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Sindaxel**<sup>®</sup> (Активис ЕАД) – концентрат за i.v. инфузия 6 mg/ml във флакони по 5, 16.7, 30 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Паклитаксел има СПП 89–98%. Разпределя се в сравнително високи концентрации в повечето тъкани с изключение на мозъка и тестисите. ▲ Притежава *моцнен антимикуротубулен ефект*, свързан със стабилизиране на микротубулите и потискане на тяхната деполимеризация.

**Показания:** Монотерапия при някои схеми на адювантно лечение на РМЖ (вторите 4 курса) и при метастатична болест, особено при HER позитивни жени в комбинация с трастузумаб. При високо рискови жени се провеждат 4 курса, базирани на антрациклини, последвани от 4 курса моноХТ с паклитаксел като адювантно лечение. В комбинация с карбоплатин или цисплатин при НДРБД като първа линия на лечение, като адювантна и лечебна ХТ в комбинация с карбоплатин – схема КАРБОТАКС при рак на яйчника, по-рядко при някои тумори като РМШ в напреднал стадий, рак на тялото на матката в комбинация с антрациклини и някои др.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Има седмично и триседмично приложение, самостоятелно или в комбинация в доза 135 mg/m<sup>2</sup> на 3 седмици в комбиниран режим до 175 mg/m<sup>2</sup> при монотерапия също на 3 седмици. Изисква се банката и системата да са non-PVC.

**Нежелани реакции:** Повръщане, ендокринни и СС нарушения, дозоограничаваща неутропения. **Противопоказания:** Тежка неутропения, свръхчувствителност към паклитаксел.

**L01CX** Други алкалоиди от растителен произход и природни продукти

**TRABECTEDIN – INN** (АТС код: L01CX01)

● **Yondelis®** (Pharma Mar, S.A.) – прах във флакони, съдържащи съответно 0.25 и 1 mg трабектедин за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор (оп. по 1 бр.). ▲ Проявява антипролиферативна активност, свързана с повлияване на ДНК, срещу редица човешки туморни клетъчни линии, вкл. сарком, РМЖ, НДРБД, рак на яйчниците, меланом.

**Показания:** Липосарком и левкомисарком след неуспех на ХТ с антрациклини и ифосфамид; релапс на платина-чувствителен овариален карцином в комбинация с пеглиран липозомален доксорубин (ПЛД).

**Приложение:** Продуктът се прилага на *възрастни пациенти*.

(1) При сарком на меките тъкани препоръчаната доза е 1.5 mg/m<sup>2</sup> под форма 24-часова инфузия през интервали от три седмици. (2) При овариален карцином първо се инфузира венозно ОЛД в доза 30 mg/m<sup>2</sup> и след като приключи тази инфузия веднага се прилага трабектедин в доза 1.1 mg/m<sup>2</sup> под форма на 3-часови венозни инфузии. И двата препарата се прилагат през интервали от 3 седмици. (3) Преди приложението на трабектедин или ПЛД се инжектира венозно 20 mg дексаметазон. (4) Ако се прецени за нужно, допълнително се прилага и антиеметик.

**Нежелани реакции:** Неутропения, тромбоцитопения, анемия, анорексия, главоболие, невропатия, дисгеузия (извращения на вкуса), дехидратация, хипокалиемия, безсъние, хипотения, зачервяване на лицето, диспепсия, алопеция, отпадналост, фебрилитет, оток, елевация на КФК, загуба на т.м. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към трабектедин и/или ПЛД, неконтролирана инфекция, ваксинация срещу жълта треска, кърмене.

## **L01D** Цитотоксични антибиотици и сродни субстанции

### **L01DA** Актиномицини

**DACTINOMYCIN – INN** (АТС код: L01DA01)

● **Cosmegen®** (Lundbeck Pharmaceuticals Ireland Ltd) – лиофилизиран прах 0.5 mg във флакони (оп. 1 бр.). ▼ Получава се от *Streptomyces parvulus*. Има t<sub>1/2</sub> 36–48 h, който се удължава при УЧФ. Прониква лесно в ядрените клетки в кръвта и тъканите и се задържа дълго. ▲ *Интеркалира между базите на ДНК*, инхибира нейните функции и потиска синтеза на РНК и белтъците.

**Показания:** Солодни тумори у децата (ембрионален рабдомиосарком, сарком на Ewing, тумор на Wilms); при възрастни – рефрактерни тумори на тестиса и яйчниците; като адювантно лечение на остеогенни саркоми и саркоми на меките тъкани, главно в протоколи за комбинирана ХТ.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L5.

**Приложение:** Стандартната схема е 0,25 до 0,6 mg/m<sup>2</sup>/24 h дактиномицин i.v. в 5 последователни дни.

**Взаимодействия:** Амфотерицин\* може да засили цитотоксичната активност на дактиномицин при MDR.

**Нежелани реакции:** Чести СЧ нарушения (вкл. мукозити), алопеция, некроза при случайна екстравазация (усилващи се от съпътстваща лъчетерапия), белодробна фиброза, *кумулятивна миелосупресия*, токсични хепатити и нефрити, грипозодобни явления, тежки вторични инфекции; развитие на *множествена лекарствена резистентност* към дактиномицин, намалена вътреклетъчна концентрация на антибиотика и кръстосана резистентност към други противотуморни лекарства от природен произход. **Противопоказания:** Миелосупресия, ЧН, БН, свръхчувствителност към дактиномицин.

### **L01DB** Антрациклини и техни анлози

**DOXORUBICIN – INN** (АТС код: L01DB01)

● **Doxorubicin Agila®** (Agila Specialities UK Ltd) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml в стъклени флакони по 5, 10, 25 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Doxorubicin Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml в стъклени флакони по 5, 10, 25 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Doxorubicin Ebewe®** (Ebewe Arzneimittel GmbH) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml в стъклени флакони по 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Doxorubicin Stada®** (Stada Arzneimittel AG) – инжекционен разтвор с концентрация 2 mg/ml във флакони по 5, 25 и 75 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Доксорубин е антрациклинов антибиотик, изолиран от култура на *Streptomyces peuceletius var. caesius*. Той блокира синтеза на нуклеиновите киселини.

**Показания:** Поради изразената си *кардиотоксичност*, доксорубин намира все по-рядко приложение в практиката, като в България се използва при *някои саркоми, тумори в детската възраст и някои малигнени хемобластози*. С тази цел е създаден антидот – дехгазохане (Cardioxan\*), който у нас беше дерегистриран. В България има регистрация, още от 90-те години, епирубин, който е с многократно по-слаба кардиотоксичност, по-мощно действие и не налага приложението на дехгазохане.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L5.

**Приложение:** При монотерапия обикновено се предписва на *възрастни* в доза от 60 до 75 mg/m<sup>2</sup>/3 седмици *венозно*. Посочената доза се прилага еднократно или се разделя на 2 до 3 ЕД, въведени съответно в 2 или 3 последователни дни. Провеждат се няколко курса. Кумулативната доза от всички лечебни курсове с доксорубин не трябва да превишава 550 mg/m<sup>2</sup>. При деца се препоръчва ДД 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. в три последователни дни, като лечебният курс може да бъде повторен след 28 дни. При комбинирана цитостатична терапия с други миелосупресивни препарати доксорубин се назначава в по-ниски дози (от 25 до 50 mg/m<sup>2</sup> на всеки 3 до 4 седмици). Ако използваните цитостатици и други лекарства нямат миелосупресивна активност, доксорубин може да се прилага в по-високи дози (60 до 75 mg/m<sup>2</sup> i.v.). При УЧФ обичайната дозировка на препарата се намалява със 75%. При *повърхностни карциноми на пикочния мехур*

доксорубицин се инстилира *интравезикално* един път в седмицата или месеца в доза от 30 до 50 mg. При този начин на приложение НЛР са малко. Преди и по време на i.v. терапия с доксорубицин е необходимо внимателно да се контролира ПМК (еритроцити, тромбоцити, левкоцити), функциите на черния дроб (аминотрансферази, алкална фосфатаза, билирубин) и ЕКГ. Обикновено към 14-ия ден от началото на терапията се наблюдава преходна левкопения. Рискът от развитие на СН при кумулативна доза доксорубицин <550 mg/m<sup>2</sup> е нисък (под 1%). При пациенти, на които е провеждана медиастинална радиотерапия, общата кумулативна доза не трябва да превишава 400 mg/m<sup>2</sup>. СН може да се развие няколко седмици след спиране на лечението и често не се влияе от кардиотоници. ЕКГ промени, като плоска Т вълна, инверсия и депресия на S–T сегмента или аритмии, не налагат прекратяване на терапията, но *скъсяването на QRS комплекса е специфичен белег за развиваща се кардиотоксичност*.

**Нежелани реакции:** Миелосупресия; кардиотоксичност; гадене, повръщане, диария; тъкани увреждания при екстравазация на доксорубицин. В около 85% от случаите се наблюдава *обратима по характер алоpecia*, която при мъжете се придружава и от спиране растежа на брадата. Алоpecia се развива понякога 5–10 дни след приложението на препарата. Дозовият режим, при който курсовата доза се разделя на 3 ЕД, приложени в 3 последователни дни, по-често води до развитие на *стоматити*. **Противопоказания:** Увреждане на кръвотворенето, кардиомиопатия, по време на радиотерапия, свръхчувствителност към хидроксibenзоат, стриктура на уретрата.

#### EPIDUBICIN – INN (АТС код: L01DB03)

● **Ecclepiа**<sup>®</sup> (Неола Фарма ЕООД) – концентрат 0.2% за инжекционен и инфузионен разтвор 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Epirubicin Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат 0.2% за инжекционен и инфузионен разтвор 10 mg/5 ml, 50 mg/25 ml и 100 mg/50 ml (оп. по 1 бр.). ● **Epirubicin ESP Pharma**<sup>®</sup> (ESP Pharma Ltd) – концентрат 0.2% за инжекционен и инфузионен разтвор 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Epirubicin Kabi**<sup>®</sup> (Fresenius Kabi Oncology PLC) – концентрат 0.2% за инжекционен/инфузионен разтвор 50 mg/25 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Episindan**<sup>®</sup> (Актавис ЕАД) – прах по 10 и 50 mg във флакони (оп. по 1 бр.). ● **Episindan**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат 0.2% за инжекционен/инфузионен разтвор по 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, 100 mg/50 ml и 200 mg/100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Farmorubicin PFS**<sup>®</sup> (Pfizer Enterprises SARL) – концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор по 10 mg/5 ml и 50 mg/25 ml (оп. по 1 бр.). ● **Farmorubicin RD**<sup>®</sup> (Pfizer Enterprises SARL) – прахообразна субстанция по 10 и 50 mg в стъклени ампули с разтворител (оп. по 1 бр.). ▲ Епирубицин е стереоизомер на доксорубицина, блокиращ синтеза на нуклеиновите киселини.

**Показания:** РМЖ както профилактично след радикална операция, така и при метастазирани или само локално напреднали пациентки. В трите случая епирубицин се включва в лекарствени протоколи. Във високи дози той показва активност към някои саркоми. След първа линия се прилага с успех също при ДКРБД, интравезикално при суперфициален и папиларноклетъчен рак на пикочния мехур, тумори на главата и шията, малигнени хемобластози и редица др., рак на яйчиците, СЧТ, панкреаса и черния дроб; малигнени лимфоми.

**Приложение:** Лечението е основно в комбинации, в които епирубицин е в доза, в зависимост от схемата и т.п. на болния. Много рядко (само при някои саркоми) епирубицин се прилага самостоятелно, за да се постигнат високи дози. Прахообразната субстанция се разтваря с дестилирана вода, така че да се получи изходен разтвор с концентрация 2 mg/ml. Епирубицин се прилага венозно – струйно или инфузионно (за около 1 h) след разреждане с физиологичен разтвор. В случай, че епирубицин се прилага самостоятелно, той се въвежда венозно за 3 до 5 min в доза от 60 до 90 mg/m<sup>2</sup> на възрастни. В зависимост от хепатомедуларния статус тази доза може да се повтори след 21 дни. При болни с увредена медуларна функция епирубицин се прилага в по-ниска доза (60 до 75 mg/m<sup>2</sup>), като тази доза може да се раздели на няколко ЕД, приложени през интервали от 2 или 3 дни. При комбинирана ХТ дозировката на препарата се намалява. При болни с УЧФ се използват също в по-ниски дози.

**Взаимодействия:** Циметидин\* повишава експозицията на епирубицин с около 50%. Необходимо е преустановяване на циметидиновата терапия преди апликация на епирубицин.

**Нежелани реакции:** Обратима алоpecia (в 60–90% от случаите), язвен стоматит (5–10 дни след започване на лечението), СЧ смущения, миелосупресия, кардиотоксичност (ранна и късна), развитие на вторични неоплазии (остра миелогенна неоплазия, миелодиспластичен синдром), тромбофлебит и тромбоемболии (вкл. белодробна понякога фатална емболия), химически цистит при интравезикална апликация (проявяващ се с дизурия, полиурия, никтурия, хематурия, некроза в стената на пикочния мехур). Интраартериалното въвеждане на епирубицин при локална или регионална терапия на чернодробни неоплазии може да предизвика наред със системна токсичност, още специфични НЛР като гастродуоденални язви (вероятно поради рефлукс на лекарствения продукт в а. gastrica), склерозиращ холангит и дори обширна некроза на перфузираната тъкан. *Ранната кардиотоксичност*, предизвикана от епирубицин, се проявява със синусова тахикардия и/или неспецифични промени в S–T сегмента на ЕКГ. Наблюдавани са също камерна тахикардия или брадикардия, бедрен блок, AV блок. Тези промени обикновено нямат прогностична стойност и рядко са причина за спиране на лечението. *Късната кардиотоксичност* се наблюдава в крайните етапи на епирубициновата химиотерапия или понякога 2–3 мес. до няколко години след нейното прекратяване. Проявява се като кардиомиопатия с намалена фракция на изтласкване на лявата камера и/или признаци на застойна СН. Към *рисковите фактори* за развитие на кардиомиопатия се отнасят: лъчетерапия на лявата гръдна половина, висока курсова доза епирубицин, ССЗ, предходеща химиотерапия с други антрациклини, комедикация с потискащи миокардния контрактилитет лекарства, хиперхолестеролемия, тютюнопушене, кумулативна доза на епирубицин >900 mg/m<sup>2</sup>. Кардиомиопатичният риск може да бъде намален чрез периодически мониториране на пациента с проследяване на ЕКГ. При първите белези за увреждане на ССС епирубициновата терапия се спира. Рискът от развитие на *вторични неоплазии* (остра миелогенна неоплазия, миелодиспластичен синдром) нараства в зависимост от дозата на епирубицин за един терапевтичен цикъл (т. нар. интензивност на дозата). Този риск се увеличава и в случаите на комбинация на епирубицин с други увреждащи ДНК

антинеопластични лекарства. Вторичната левкемия може да има латентен период от 12 до 36 мес. **Противопоказания:** Изразена миелосупресия, сърдечна декомпенсация.

#### **IDARUBICIN – INN** (АТС код: L01DB06)

● **Zavedos®** (Pharmacia Enterprises SARL) – капсули по 5 и 10 mg в еднодозова бутилка (оп. по 1 бр.); прах за инфузионен разтвор по 5 и 10 mg във флакони (оп. по 1 бр). ▲ Идарубицин се отличава с по-висока липидоразтворимост в сравнение с другите антрациклини, поради което по-бързо и по-лесно прониква в клетките. Инхибира топоизомеразата II и предизвиква разкъсвания в молекулите на ДНК.

**Показания:** Индукционна терапия на остра миелоидна левкемия у възрастни.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Идарубицин се въвежда бавно венозно в ДД 12 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 3 последователни дни. Той обикновено се комбинира с цитарабин, приложен в ДД 100 mg/m<sup>2</sup> под форма на продължителна i.v. инфузия в 7 дни. При повторен курс може да се наложи намаляване на дозите с 25%.

**Нежелани реакции:** Миелосупресия, кардиотоксичност, СЧ нарушения, преходни чернодробни и бъбречни увреждания, алопеция. Идарубицин има *по-ниска кардиотоксичност* в сравнение с даунорубицин и доксорубицин, но е възможно да се развие фатална застойна СН, остра заплашваща живота сърдечна аритмия или други кардиомиопатии.

**Противопоказания:** Тежка миелосупресия, предизвикани от предшестваща лекарствена терапия или лъчелечение; сърдечни заболявания; предшестващо лечение с високи кумулативни дози антрациклини или други кардиотоксични средства; плазмени нива на билирубина над 5 mg%.

#### **MITOXANTRONE – INN** (АТС код: L01DB07)

● **Mitoxantron Ebewe®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG) – концентрат 0,2% за инфузионен разтвор във флакони по 5 и 10 ml (оп. по 1 бр.). ● **Oncotrone®** (Baxter Oncology GmbH) – инфузионен разтвор 2 mg/ml във флакони по 5, 10, 12.5 и 15 ml (оп. по 1 бр.). ▲ Митоксантрон е антрацендион – *антрациклинов аналог*, който потиска синтеза на ДНК и РНК чрез *интеркалране (нековалентно свързване)* и образуване на кръстосани връзки в едната спирала или между двете спирали на техните макромолекули.

**Показания:** Кастрационно-резистентен РПЖ – вливания през 21 до 28 дни на фона на ежедневен прием на 10 mg преднизолон през устата – първото изпитване показало активност при РПЖ, с което се постига намаление на PSA, намаляване на болката при пациенти с костни метастази и подобряване качеството на живот. Показан е също при неходжкинови лимфоми, остра нелимфоцитна левкемия у възрастни. Поради ниската си кардиотоксичност митоксантрон може да се прилага в комбинации при възрастни пациентки с РМЖ в напреднал стадий (средство от II линия), както и при някои малигнени хемобластози. Извън онкологията той се прилага при пациенти с МС с много добър ефект. Освен ниската кардиотоксичност, почти не води до алопеция, което е особено важно за жените.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L5.

**Приложение:** При *монотерапия* митоксантронът се прилага чрез *венозна инфузия* през интервали от 21 дни в доза от 12 до 14 mg/m<sup>2</sup>. Не трябва да се смесва с други препарати.

**Нежелани реакции:** Левкопения, тромбоцитопения, анемия (обратима и нетежка с изключение на болни, предварително подложени на интензивно лекарствено или лъчелечение), алопеция, СЧ нарушения, алергични реакции, кардиотоксичност (много рядко). Голямо предимство на препарата е, че много рядко проявява кардиотоксичност, а ако се развие застойна СН, тя се повлиява благоприятно от дигиталисови гликозиди и диуретици. При екстравазация не са наблюдавани тежки подкожни прояви. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към митоксантрон. Особено внимание е нужно при болни с изразена миелосупресия, много тежко общо състояние, тежки сърдечни заболявания, предшестваща антрациклинова терапия, облъчване на гръдния кош.

**МЙОСЕТ®** (L01DB01) (Sepharon Europe) – *непегилиран липозомален доксорубицин*. Лекарственият продукт се предлага в картонени кутии, съдържащи: а) *Майосет доксорубицин хидрохлорид* 50 mg под форма на прахообразен лиофилизат в стъклени флакони; б) *Майосет липозоми* 1.9 ml в стъклени флакони; в) *Майосет буфер* 3 ml в стъклени флакони. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С.

**Показания:** В комбинация с циклофосфамид Майосет е показан за лечение от първа линия на метастичен РМЖ при възрастни пациентки.

**Приложение:** При работа с Майосет се използват ръкавици. Разтворът за венозна инфузия се приготвя *ex tempore* като стриктно се спазват петте стъпки на производителя, придружаващи опаковката: *стъпка 1* – подготовка, *стъпка 2* – разтваряне на доксорубицин хидрохлорид с 20 ml физиологичен разтвор, *стъпка 3* – загряване на водна баня или с блок-нагревател, *стъпка 4* – нагласяване на рН на липозомите и *стъпка 5* – прибавяне на липозомите с коригираното рН към доксорубицина. При комедикация с циклофосфамид (600 mg/m<sup>2</sup>) се препоръчва начална доза Майосет от 60 до 75 mg/m<sup>2</sup> на всеки 14 дни. При чернодробни метастази началната доза се съобразява с хепато-билиарната функция и съответно може да се намали с 25, 50 и 75%.

**Нежелани реакции:** Гадене, повръщане, левкопения, алопеция, неутропения, астения, мукозити, тромбоцитопения, анемия. Пространствата между ендотелните клетки на здравите тъкани са малки и през тях не могат да преминават липозомите, а тези на туморните клетки са големи, което осигурява селективно натрупване в тях на липозомалния доксорубицин и намаляване на кардиотоксичността.

#### **PIXANTRONE DIMALEATE** (АТС код: L01DB11)

●**Pixuvri**<sup>®</sup> (Les Laboratoires Servier) – прах 29 mg за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Пиксантрон е антрациклинов аналог. Той интеркалира между базите на ДНК, инхибира нейните функции и потиска синтеза на РНК и белтъци в туморните клетки.

**Показания:** Пиксантрон е лицензиран от ЕМА за монотерапия на възрастни пациенти с рецидивиращи или рефрактерни на лечение агресивни неходжкинови В-клетъчни лимфоми.

**Приложение:** Препоръчаната доза за възрастни е 50 mg/m<sup>2</sup> под форма на венозна инфузия с продължителност най-малко 60 min. Тя се прилага в ден 1, 8 и 15 от един 28-дневен цикъл. Терапията може да включва до 6 цикъла. Ако броят на неутрофилите и тромбоцитите се понижи значително, дозата на пиксантрон трябва да се редуцира и дори терапията може да бъде отложена.

**Нежелани реакции** (с честота от 1 до 10%): Неутропения, левкопения и лимфопения; тромбоцитопения; анемия; гадене, повръщане, хроматурия, алопеция, астения.

## **L01DC** Други цитотоксични антибиотици

### **BLEOMYCIN – INN** (АТС код: L01DC01)

●**Bleomycin Medac**<sup>®</sup> (Medac Gesellschaft) – прах за инжекционен разтвор в стъклени флакони от 10 и 20 ml, съдържащи съответно по 15 000 и 30 000 IU блеомицин сулфат (оп. по 1 и 10 бр.). В 1 mg сухо вещество има поне 1500 IU блеомицин. След разтваряне субстанцията е годна за употреба в продължение на 24 h, ако се съхранява при температура от 2 до 8 °С. ●**Bleomycin Teva**<sup>\*</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах за инжекционен разтвор 15 000 IU в стъклени флакони с обем 15 ml (оп. по 1 и 10 бр.). В 1 mg сухо вещество има от 1500 до 2000 IU. ▲ Представява антибиотичен комплекс от водноразтворими основни пептиди, изолиран от култура на гъбичката *Streptomyces verticillus*. Блеомицинът се натрупва селективно в кожата, белите дробове, перитонеума, лимфната тъкан. Доказано е синергичното му действие с лъчетерапията по отношение на туморната повлияемост. Това се обяснява със засилено образуване на АФК, които свързват двете вериги на ДНК и потискат клетъчния растеж.

**Показания:** Плоскоклетъчен карцином на главата, шията, външните полови органи, collum uteri; лимфом на Ходжкин; неходжкинов лимфом със средна и висока честота при възрастни; карцином на тестиса; интраплеврална терапия на малигнен плеврален излив.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** (1) *Плоскоклетъчен карцином.* а) Блеомицин се инжектира *мускулно или венозно* в доза от 10 до 15.10<sup>3</sup>/IU/m<sup>2</sup> един или два пъти седмично. Терапията може да продължи със същата ЕД, приложена през интервали от 3 до 4 седмици, до достигане на обща кумулативна доза 400.10<sup>3</sup>/IU. Непосредствено преди мускулното инжектиране съдържанието на флакона се разтвря с 1 до 5 ml стерилен физиологичен разтвор, а за венозно въвеждане с 10 до 20 ml. б) Блеомицин може да се *инфузира венозно* в ДД 15.10<sup>3</sup>/IU/m<sup>2</sup> в 4 до 7 последователни дни на през интервали от 3 или 4 седмици. Появата на стоматит е най-характерният белег за определяне на индивидуалната поносимост спрямо МДД блеомицин. За i.v. инфузия необходимата ЕД блеомицин се разрежда с 200 до 1000 ml физиологичен разтвор. (2) *Карцином на тестиса.* а) Блеомицин се инжектира *мускулно или венозно* в доза от 10 до 15.10<sup>3</sup>/IU/m<sup>2</sup> един или два пъти седмично. Терапията може да продължи със същата ЕД, приложена през интервали от 3 до 4 седмици, до достигане на обща кумулативна доза 400.10<sup>3</sup>/IU. б) Блеомицин може да се *инфузира венозно* в ДД 15.10<sup>3</sup>/IU/m<sup>2</sup> в 5 до 6 последователни дни на през интервали от 3 или 4 седмици. Появата на стоматит е най-характерният белег за определяне на индивидуалната поносимост спрямо МДД блеомицин. (3) *Малигнени лимфоми (ходжикинов, неходжикинов).* Ако се използва самостоятелно препоръчителна доза блеомицин под форма на i.v инфузия варира от 5 до 15.10<sup>3</sup>/IU/m<sup>2</sup> един или два пъти седмично до достигане на обща кумулативна доза 225.10<sup>3</sup>/IU. Поради повишен анафилактичен риск при тези пациенти, се препоръчва в първите 4 h блеомицин да се въвежда в по-ниски дози (например 2. 10<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> и при добра поносимост се преминава на стандартния дозов режим. (4) *Интраплеврална терапия на малигнен плеврален излив.* След дрениране на плевралната кухина по дренажната игла или канюла се вливат 60.10<sup>3</sup>/IU блеомицин, разтворен в 100 ml физиологичен разтвор. След пролагането му, дренажната игла и канюла се отстраняват. В случай на необходимост процедурата със същата ЕД блеомицин може да се повтори. Клиничният опит показва, че около 4% от така приложени блеомицин се абсорбира. Това следва да се отчита а общата кумулативна доза.

**Взаимодействия:** Блеомицин понижава пероралната бионаличнасть на дигоксин и фенитоин при ко-медикация с тях. Повишен риск от *белодробна токсичност* съществува при едновременно приложение на блеомицин с кармустин, митомицин, циклофосфамид или метотрексат. При едновременно приложение на блеомицин има риск от проява на тежка имуносупресия с развитие на лимфопрлиферация.

**Предупреждение:** Блеомицин се инактивира от ензимите аминопептидаза и блеомицин хидролаза. Последният ензим се намира във всички нормални тъкани с изключение на кожата и белите дробове. При някои тумори (напр. плоскоклетъчен карцином) се наблюдава недостиг на този ензима. Пациентите, лекувани с блеомицин, са с по-висок риск от развитие на белодробна токсичност, ако по време на операция се прилага чист кислород. Съпътстващата лъчетерапия (особено тази на гръдния кош) повишава риска от възникване на белодробна и кожна токсичност. Блеомициновите разтвори не трябва да се смесват с такива, съдържащи есенциални аминокиселини, медни йони, рибофлафин, аскорбинова киселина, аминофилин, фуросемид, хидрокортизон, дексаметазон, цефалотин, бензилпеницилин, цефазолин, метотрексат или митомицин поради *in vitro* несъвместимост.

**Нежелани реакции:** Белодробната токсичност, която е потенциално фатална. Тя обикновено се проявява, когато сумарната кумулативна доза на блеомицина превиши 400.10<sup>3</sup>/IU. Предшестващата или съпътстващата лъчетерапия в областта на гръдния кош предизвиква токсични прояви при много по-ниски дози. Белодробните увреждания се изразяват в развитие на интерстициална фиброза, която може да прогресира дори след спиране на лечението. Нежеланите *кожни*

реакции се изразяват в развитие на хиперпигментация, хиперкератоза и десквамация, но те обикновено са леки и обратими. Уврежданията на лигавиците се проявяват като конюнктивит, хейлит, стоматит, вулвит. Понякога се наблюдават фебрилни реакции 4–8 h след прилагане на блеомицин, които рядко продължават над 24 h. Те се предотвратяват с ацетилсалицилова киселина. При болни с лимфом, получаващи блеомицин, е възможно да се развие свръхчувствителност, вкл. анафилактичен шок още при първа апликация на препарата. Други НЛР: Парестезия, хиперестезия, ОМИ, церебрален васкулит, хемолитично-уремичен синдром, тромбоцитопения, интерстициална пневмония, гадене, повръщане, склеродерма, миалгия, тромбофлебит. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към блеомицин, остра белодробна инфекция или тежко увредена белодробна функция (които може да са израз на белодробна блеомицинова токсичност), атаксия, телеангиектазия, кърмене.

#### **MITOMYCIN – INN (АТС код: L01DC03)**

● **Mitomycin Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – прах по 10 и 20 mg за приготвяне на инжекционен/инфузионен разтвор или разтвор за интравезикално приложение в стъклен флакон (оп. 1 и 5 бр). ● **Mitomycin-C Kyowa**<sup>®</sup> (Nordic Pharma s.r.o.; Новус ЕООД) – прах по 10 и 20 mg за инжекционен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 и 5 бр). ▼ Има  $t_{1/2}$  23–78 min. Достига високи концентрации в бъбреците, езика, скелетните мускули, сърцето и белите дробове. ▲ За разлика от други противотуморни антибиотици препаратът се метаболизира вътреклетъчно до активни алкилиращи метаболити, които могат да свържат двете вериги на ДНК и да потиснат нейната функция. Освен противотуморна митомицин притежава още и имunosупресивна активност. Той потиска образуването на антитела и удължава живота на присадките.

**Показания:** Като *монотерапия* при лечение и превенция на повърхностен карцином на пикочния мехур; като *монотерапия или част от комбинирана ХТ* при аденокарцином на млечната жлеза; като *част от комбинирана терапия* при аденокарцином на стомаха, хранопровода, панкреаса, жлъчните пътища и др.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Приложение:** ① При *i.v. приложение* митомицин се прилага с повишено внимание, за да не се допусне екстравазация. Обикновено дозата варира от 4 до 10 mg (респ. 0,06 до 15 mg/kg т.м.), въвеждана през интервали от 1 до 6 седмици. В редица комбинирани химиотерапевтични схеми дозата митомицин е 10 mg/m<sup>2</sup> т.п., като курсовете се прилагат през определени интервали от време съобразно ECOG performance status'a на пациента и параклиниката, която следва да е в минималните граници, изисквани за ХТ (тромбоцити <75 000 mm<sup>3</sup>, левкоцити <3000 mm<sup>3</sup>, серумен креатинин >1,7 mg/dl). Поради *кумулятивната миелосупресия* състоянието на болния трябва да бъде внимателно преценявано след всеки лечебен курс и при необходимост дозата да бъде своевременно намалявана. ② За *лечение на повърхностен карцином* се препоръчват 20 до 40 mg митомицин, разтворени в 20 до 40 ml разтворител (стерилна дестилирана вода или физиологичен разтвор), които се прилагат чрез *инстилация в пикочния мехур* през уретрален катетър един или три пъти седмично до общо 20 апликации. При всяка процедура пациентът трябва да се въздържа от уриниране в продължение най-малко на 1 h, като през това време той трябва да е на легло, като променя положението си от гръб в странично положение и по корем на всеки 15 min, за да се осигури контакт на митомициновия разтвор с всички участъци на уротела. При микцията следва да се внимава разтворът да не замърсява слабините и гениталиите. ③ За *профилактика на рецидиви от повърхностен уротелен рак* се използват различни схеми за инстилация: митомицин 20 mg, разтворен в 20 ml разтворител един път на две седмици или митомицин 40 mg, разтворен в 40 ml разтворител един път на четири седмици. И в двата случая дозата се съобразява с възрастта и общото състояние на пациента.

**Нежелани реакции.** Острите *токсични признаци*, предизвикани от митомицин, се проявяват с повдигане, повръщане и дълготрайна анорексия. Сериозните токсични увреждания се наблюдават известно време след спиране на митомициновата терапия. Характерно е, че *костно-мозъчната супресия* не се манифестира по-рано от 4 седмици от началото на терапията. Миелотоксичността е също кумулативна и с всеки последващ курс се наблюдава нарастване на костно-мозъчната токсичност. Възможно е да се развие перманентна костно-мозъчна хипоплазия, често манифестираща се като рефрактерна анемия. При малък брой болни е наблюдавана микроангиопластична анемия със склероза на гломерулите и интерстициална белодробна фиброза. В случай на екстравазация на митомицин след неговото *i.v.* въвеждане е нужно незабавно субдермално промиване на областта около вената с физиологичен разтвор и неговата аспирация. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно, поради описани случаи на развитие на локална некроза с необходимост от пластична възстановителна хирургия. След интравезикални инстилации на пикочния мехур са описани често уриниране и по-рядко – хеморагични цистити. **Противопоказания:** Тромбоцити <75 000 mm<sup>3</sup>, левкоцити <3000 mm<sup>3</sup>, серумен креатинин >1,7 mg/dl.

#### **L01X Други антинеопластични лекарства**

##### **L01XA Съединения на платината (платинови координационни комплекси)**

☞ **Платиновите координационни комплекси** създават ДНК „грешки“ и объркан код. Водят до образуване на ковалентни връзки при гуанина на 7-мо място и в същото време блокират топоизомеразата. Цитотоксичният им ефект е предимно върху G<sub>1</sub>-S-фазата на клетъчния цикъл. Притежават значителна еметогенна активност и нефротоксичност.

#### **CARBOPLATIN – INN (АТС код: L01XA02)**

● **Carboplatin Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Arzneimittel GmbH) – флакони по 50 mg/5 ml, 150 mg/15 ml и 450 mg/45 ml. ● **Carboplatin Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group ehf.) – концентрат за *i.v.* инфузия 10 mg/ml във флакони по 5, 15, 45 и 60 ml (оп. по 1 бр.). ● **Carboplatin Teva**<sup>®</sup> (Тева Фармасюткиълс България ЕООД) – концентрат 1% за *i.v.* инфузия във флакони по 5, 15, 45 и 60 ml (оп. по 1 бр.). ▼ Карбоплатин има  $t_{1/2\beta}$  >5 дни. При УБФ екскрецията на продукта се удължава. ▲ Карбоплатин свърза

ковалентно двете вериги на ДНК и образува платина-ДНК адукти. Цитотоксичният му ефект е предимно върху G<sub>1</sub>-S-фазата на клетъчния цикъл.

**Показания:** Авансирал яйчников карцином (средство от I ред) – най-активната комбинация, използвана в света и у нас, като първа линия е комбинацията на карбоплатин с паклитаксел – КАРБОТАКС; ДКРБД – средство от II ред); същата комбинация се използва за първа линия при НДРБД и представлява алтернатива на лечение при редица други карциноми; плоскоклетъчни карциноми на главата и шията; карциноми на маточната шийка.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Карбоплатин се въвежда венозно чрез краткотрайна i.v. инфузия с продължителност 15–60 min в ЕД от 300 до 400 mg/m<sup>2</sup> с повторно въвеждане не по-рано от 4 седмици. В зависимост от комбинацията, локализацията и общото състояние алтернативно за определяне на дозата може да се използва *формулата на Cavert*:

$\text{Доза (mg)} = \text{таргетна AUC (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$ $\text{GFR (ml/min)} = \text{Sex (140 - Age)} / \text{SerumCreat} \times \text{Weight}/72$ <p>GFR – Glomerular Filtration Rate</p>
---

**Взаимодействия:** Миелосупресивният ефект на препарата се засилва при комедикация с нефротоксични лекарства (аминозиди, полимиксини, НСПВЛ).

**Нежелани реакции:** Левкопения, неутропения и тромбоцитопения, с най-ниски стойности обикновено на 21-ия ден след въвеждането на препарата при монотерапия и около 15-ия ден – при комбинирана терапия; анемии (при продължително прилагане). Гаденето и повръщането са силно изразени, особено при кратковременна инфузия. Те се овладяват с антиеметици (особено сетрони). По-рядко се наблюдават прояви на невротоксичност – главно парестезии и много рядко слухови нарушения. **Противопоказания:** Миелосупресия, тежки увреждания на бъбреците, свръхчувствителност към платинови производни или манитол.

#### CISPLATIN – INN (ATC код: L01XA01)

● **Cisplatin Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 1 mg/ml във флакони по 10, 25 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ● **Cisplatin Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Arzneimittel GmbH GmbH) – концентрат за i.v. инфузия 0,5 mg/ml във флакони по 20, 50 и 100 ml (оп. по 1 бр.). ● **Sinplatin**<sup>®</sup> (Активис ЕАД) – концентрат за инфузионен разтвор 1 mg/ml във флакони по 10 и 50 ml (оп. по 1 бр.). ▲ *Цис-формата на препарата действа като алкилатор.*

**Показания:** Широкоспектърен противотуморен агент с висока терапевтична ефективност при редица солидни тумори. Използва се както като монотерапия, така и най-често като комбинирана ХТ. В комбинация с паклитаксел е показан за адювантна и лечебна ХТ при рак на яйчника, рак на белия дроб, при РМЖ в комбинация с други цитостатици, тумори на глава и шията в комбинация с 5-FU, тестикуларни тумори в комбинация с други лекарства, РМШ, на нейното тяло, рак на стомаха и редица др.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L4.

**Приложение:** Лекарството се прилага в зависимост от схемата и локализацията в доза, съответна на комбинацията и т.п. за едно денонощие с дълго оводняване и миене за предпазване на бъбречната функция и слуховите нерви от предизвикваната от него ототоксичност. Може да се прилага фракционирано в 3 или 5 дни в различни лекарствени комбинации. Има сравнително малка костно-мозъчна токсичност, което прави цисплатин едно от средствата на избор при пациенти с вече трайно потиснато костномозъчно производство. По това се различава от карбоплатин. При *монотерапия* обичайната доза цисплатин варира от 50 до 150 mg/m<sup>2</sup> под форма на венозна инфузия през 3 до 4 седмици. При *комбинирана ХТ* цисплатин се прилага обикновено в доза 20 mg/m<sup>2</sup> през интервали от 3 до 4 седмици. Инфузиите продължават около 6 h.

**Нежелани реакции:** Зачервяване на лицето, тахикардия, миело- и ототоксичност. При прилагане в ДД >50 mg/m<sup>2</sup> често се повишават плазмените стойности на креатинина, пикочната киселина и уреята. Ако пациентът преди това е приемал нефротоксични препарати, може да се развие остра тубулна некроза и БН. Предотвратяването на нефротоксичността изисква значителна инфузионна хидратация на болните преди и след прилагане на цисплатин, осигуряване на диуреза не по-ниска от 100 ml/h, инжектиране на манитол или фуросемид непосредствено преди вливането на цитостатика. Дори при такава интензивна профилактика е възможно да се наблюдава обратимо повишение на серумните нива на креатинина и уреята. Загубата на електролити и главно на магнезиеви йони с урината се среща често. Хипомагнезиемията засилва невро- и нефротоксичността на цисплатината. Повдигането и повръщането са също чести и тежки НЛР на цисплатиновата терапия. Те обикновено се съчетават с анорексия, може да се проявят след 24–48 h и изискват терапия със сетрони. Ототоксичността, свързана с увреждане на слуховия нерв, може да доведе до глухота. Наблюдават се и периферни невропатии. При прилагането на цисплатин във високи ЕД се наблюдава левкопения, а след многократни лечебни курсове се развива тежка прогресираща еритроцитна хипоплазия с анемия. **Противопоказания:** УБФ и слуховия нерв, потискане на костно-мозъчната функция, свръхчувствителност към цисплатин, бременност, кърмене.

#### OXALIPLATIN – INN (ATC код: L01XA03)

● **Eloxatin**<sup>®</sup> (Санofi-Авентис България ЕООД) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxalap**<sup>®</sup> (Алапис България ЕООД) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml и 100 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxalicip**<sup>®</sup> (Cemelog-BRS Ltd; Cipla Ltd) – прах по 50 и 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Accord**<sup>\*</sup> (Accord Healthcare Ltd) – прах по 50 и 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.); концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml и 100 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – концентрат 0.5% за

инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Alvogen**<sup>®</sup> (Alvogen IP S.à.r.l.) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Apocare**<sup>®</sup> (Aprocare Pharma GmbH) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin AqVida**<sup>®</sup> (AqVida GmbH) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin CSC**<sup>®</sup> (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – прах по 50 и 100 mg за приготвяне на инфузионен съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH & Nfg. KG) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Haemato**<sup>®</sup> (Haemato Pharm AG) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Kabi**<sup>®</sup> (Fresenius Kabi Oncology PLC) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Mylan**<sup>®</sup> (Mylan S.A.S.) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор във флакони по 10, 0 и 40 ml (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin PharmaSwiss**<sup>®</sup> (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 и 10 бр.). ● **Oxaliplatin Pliva**<sup>®</sup> (Pliva Ljubljana d.o.o.) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Strides**<sup>®</sup> (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат 0.5% за инфузионен разтвор съответно по 50 mg/10 ml, 100 mg/20 ml и 200 mg/40 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Oxaliplatin Tchaikapharma**<sup>®</sup> („Чайкафарма“ АД) – прах за приготвяне на инфузионен разтвор съответно 10 и 20 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ● **Rezidol**<sup>®</sup> (Egis Pharmaceuticals PLC) – прах 50 mg за приготвяне на инфузионен разтвор 5 mg/ml в стъклен флакон с вместимост 25 ml (оп. 1 бр.). ● **Xoplan**<sup>®</sup> (Ромастру Трейдинг ЕООД) – концентрат за инфузионен разтвор 50 mg/10 ml и 100 mg/20 ml в стъклени флакони (оп. 1 бр.). ▲ Оксалиплатин има цитотоксично алкилиращо действие. Образува мостове между двете вериги на ДНК и нарушава нейния синтез.

**Показания:** В комбинация с 5-FU и фолиева киселина за адювантна терапия на карцином на колона фаза III (C по Dukes), след пълно отстраняване на първичния тумор; лечение на метастатичен КРК.

**Приложение:** При КРК оксалиплатин се прилага в комбинации през 15 дни по 48 непрекъснати часа, при рак на стомаха комбинацията се изпълнява за 3 h, при рак на панкреаса има „спасителна“ схема, при която се изисква много добър подбор на болните – ФОЛФИРИНОКС. Нужната ЕД оксалиплатин се разрежда с 250 до 500 ml 5% глюкоза, така че да се достигне концентрация по-ниска от 0,2 mg/ml. Инфузира се венозно в продължение на 3 до 6 h. Препоръчителната доза оксалиплатин при адювантно лечение е 85 mg/m<sup>2</sup> през интервали от 2 седмици в продължение на 6 мес. (12 цикъла). Препоръчителната доза оксалиплатин при лечение на метастатичен КРК е 85–85 mg/m<sup>2</sup> на всеки 2 седмици. Оксалиплатин трябва да се въвежда винаги преди флуоропиримидините.

**Нежелани реакции:** Периферна невропатия (парестезии по крайниците, гърчове, диестезия в областта на устните, ларингоспазъм). Тези явления се провокират и засилват при ниски температури. Други НЛР: Гадене, повръщане, диария. При комбинация с 5-FU се засилват НЛР. Понякога се наблюдават анемия, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към платинови координационни комплекси, бременност, кърмене.

## **L01XC** Моноклонални антитела

### **BEVACIZUMAB – INN** (АТС код: L01XC07)

● **Avastin**<sup>®</sup> (Рош България ЕООД) – концентрат за получаване на инфузионен разтвор 100 mg/4 ml и 400 mg/16 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.). ▲ Представява рекомбинантно хуманизирано МАВ, което се свързва избирателно с човешкия VEGF и неутрализира неговата биологична активност. Биологичният полуживот на препаратa е 19 дни за мъжете и 20 дни за жените.

**Показания:** Метастатичен карцином на колона или ректума в комбинация с първа линия ХТ; за лечение на НДКБК, РМЖ и бърбреците.

**Приложение:** Клинично са изследвани две комбинации – AVF2107g и AVF780g. При двете комбинации бевацизумаб се инфузира венозно в доза 5 mg/kg/14 дни, като първата инфузия продължава 90 min; при добра поносимост втората инфузия продължава 60 min; при добра поносимост и след втората инфузия следващите продължават по 30 min. AVF2107g комбинацията е химиотерапевтична схема със седмично приложение на иринотекан/bolus 5-FU и калциев фолинат в продължение общо на 4 седмици от всеки 6-седмичен цикъл. AVF780g комбинацията е схема с bolus 5-FU и калциев фолинат в продължение общо на 6 седмици от всеки 8-седмичен цикъл. Преди i.v. инфузия от флакона се аспирира съответния обем концентриран разтвор на бевацизумаб, изчислен въз основа на ЕД – 5 mg/kg т.м. и той се разрежда с физиологичен разтвор до общ обем 100 ml.

**Нежелани реакции:** Най-сериозните НЛР, предизвикани от бевацизумаб, са перфорации на СЧТ и кръвоизливи. Той може да повлияе неблагоприятно зарастването на рани. Не е изследвана поносимостта и ефективността му при лица <18 г. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към бевацизумаб или неговите съставки; свръхчувствителност към лекарствени продукти от овариални клетки на китайски хамстер или други рекомбинантни или хуманизиранни антитела; бременност, кърмене, лица под 18 г.

### **BLINATUMOMAB – INN** (АТС код: L01XC17)

● **Blincyto**<sup>®</sup> (Amgen Europe B.V.) – лиофилизиран прах 35 mcg плюс 10 ml стерилен физиологичен разтвор във флакони във флакон (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Приготвяният за i.v. разтвор на blinatumomab се доставя от вашия доставчик в инфузионен сак в специален пакет, който може да се



съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °С. Не трябва да замръзва. При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се спазват изискванията на производителя с използване на игли с размер 21–23 и предварително напълнени с 250 ml стерилен физиологичен разтвор пластмасови сакове. ▼ Анализът показва, че възрастта, полът, т.м. и т.п. не влияят върху фармакокинетиката на блинатумоаб. ▲ По време на непрекъснатата 28-дневна i.v. инфузия в продължение на 4 седмици се наблюдава Т-клетъчна активация и преразпределение (Т-клетъчна адхезия към съдовия ендотел и/или преселване в тъканите), намаляване на периферните В-клетки и преходно повишение на някои цитокини (IL-2, IL-10 и IFN-γ).

**Показания:** Рецидивирала или рефрактерна В-прекурсорна ОЛЛ, отрицателна за Филадельфийска хромозома у възрастни.

**Приложение:** Един цикъл на лечение с blinatumomab включва 4-седмични венозни инфузии с *инфузионна помпа*, последвани от от свободен от терапия 2-седмичен интервал. При пациенти с т.м. ≥ 45 kg по време на първия 28-дневен цикъл blinatumomab се инфузира венозно в ДД 9 mg/kg в дни 1–7, след което се продължава с ДД 28 mg/kg в дни 8–28. След пауза от 14 дни лечебният курс се повтаря. Общият брой на 28-дневни цикли е ≤ 5. В дните 1–8 на цикъл I, а също при рестартиране на всеки нов цикъл (II–V) 60 min преди инфузията на blinatumomab се прави *премедикация с дексаметазон* (20 mg i.v.). Трябва да се има предвид, че съдържанието на 1 опаковка blinatumomab при ДД 9 mg/kg се инфузира венозно в продължение на 24 h при скорост 10 ml/h. Същата доза може да се въведе в продължение на 48 h, но при скорост 5 ml/h; ДД от 28 mg/kg се влива в продължение на 24 h при скорост 10 ml/h. Хоспитализация на пациентите е необходима в първите 9 дни от първия цикъл и първите два дни от всеки следващ цикъл. Ако след нежелано събитие се наложи прекъсване на терапията за не повече от 7 дни, започният 28-дневен цикъл следва да продължи с включване на дните преди и след прекъсване на същия цикъл. Ако прекъсването обаче е за повече от 7 дни, трябва да се стартира нов 28-дневен цикъл.

**Нежелани реакции:** Инфузионни реакции (фебрилитет, студени тръпки, тремор), зачервяване на лицето, инфекции, главоболие, фебрилна неутропения, периферен оток, гадене, хипокалиемия, запек, анемия, кашлица, неутропения, коремна болка, хипотензия, безсъние, отпадналост, говорни смущения, дезориентация, загуба на съзнание, гърчове.

#### **BRENTUXIMAB VEDOTIN – INN** (АТС код: L01XC12)

● **Adcetris®** (Takaeda Pharma A/S) – прах 50 mg във флакони (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Brentuximab се свързва с CD30-протеина, локализиран на повърхността на туморните клетки и спира тяхното делене.

**Показания:** CD30-позитивен Ходжкинов лимфом, който не отговаря на автоложна клетъчна стимулация; CD30-позитивен системен анапластичен голям клетъчен лимфом, неотговарящ на друга терапия.

**Приложение:** Продуктът се разтваря с физиологичен разтвор, 5% глюкоза или разтвор на Рингер. Препоръчаната доза е 1.8 mg/kg т.м., въведена под форма на 30-минутна венозна инфузия с общ обем 150 ml, през интервали от 21 дни. Преди всяка инфузия е необходимо изследване на ПКК. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време и след инфузията за проява на НЛР. Лечението продължава до евентуално влошаване на заболяването или проява на тежки НЛР. При клинични изпитвания brentuximab е прилаган до 12 мес. При УБФ или УЧФ лечението може да започне с 1.2 mg/kg т.м.

**Взаимодействия:** Комбинацията brentuximab/bleomycin е силно пулмотоксична. Комедикацията със силни инхибитори на СYP3A4 и Р-гликопротеинови инхибитори може да повиши случаите на неутропения.

**Нежелани реакции:** Неутропения, тромбоцитопения, запек/диария, повдигане, повръщане, периферна двигателна невропатия с нарушения в координацията на движенията, периферна сензорна невропатия (засягаща ръцете и ходилата), демиелизираща полиневропатия, хипергликемия, спиналгия, стягане в гърдите, туморолитичен синдром с възможен с фатален изход, синдром на Stevens-Johnson, инфекции, фебрилитет, алергични прояви; при предозиране – хепато-, нефро- или пулмотоксичност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, комедикация с блеомицин.

#### **SETUXIMAB** (АТС код: L01XC06)

● **Erbix®** (Мерк България ЕАД) – инфузионен разтвор 100 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). *Съхранява се при температура от 2 до 8 °С. Не трябва да замръзва.* ▲ Cetuximab е *химерно моноклонално IgG<sub>1</sub> антитяло*, получено от клетъчна линия на бозайник посредством рекомбинантна ДНК технология. Cetuximab има от 5 до 10 пъти по-голям афинитет от ендогенните лиганди спрямо EGFR. Той се свързва с този рецептор, блокира го и инхибира неговата функция, насочвайки ефекторните цитотоксични клетки към EGFR-експресиращите туморни клетки. Това води до антитяло-зависима клетъчно медирана цитотоксичност. В условия *in vitro* и *in vivo* cetuximab инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза на човешки туморни клетки, експресиращи EGFR. Инхибира също експресията на ангиогенните фактори от туморните клетки и предизвиква намаляване на туморната неоваскуларизация и метастаза.

**Показания:** В комбинация с iproticab cetuximab е показан за лечение на пациенти с *метастатичен КПК, експресиращ EGFR и съдържащ «див тип» (немутирал) верси на семейство от гени, наречено “RAS”*; в комбинация с ХТ, основаваща се на иринотекан; при ХТ от първа линия в комбинация с FOLFOX; като монотерапия при болни след неуспешен лечебен курс, базиран на оксалиплатин или иринотекан, които имат непоносимост към иринотекан. Експресията на EGFR трябва да се изследва в лабораторни условия. Приема се, че изследваният тумор е EGFR-положителен, ако се идентифицира поне една оцветена клетка. *Около 80% от пациентите с КПК показват EGFR-експресиращ тумор* и лечението с cetuximab е подходящо за тях. Cetuximab е подходящ също за лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията (в комбинация с лъчетерапия при локално авансирало заболяване; в комбинация с ХТ, базирана на платина, по повод на рецидивирало и/или метастатично заболяване).

**Приложение:** Cetuximab се инфузира i.v. един път седмично. Първоначалната доза е 400 mg/m<sup>2</sup>. При всяка следваща инфузия, направена през 7 дни, се използва доза от 250 mg/m<sup>2</sup>. Ако cetuximab се прилага едновременно с irinotecan, трябва да се има предвид фармакотерапевтичната информация за този продукт. Иринотеканът не трябва да се прилага по-рано от 60 min след приключване на инфузията на cetuximab. Препоръчва се лечението с cetuximab да продължи, докато не настъпи прогресия на основното заболяване. Cetuximab се влива венозно чрез вътрешно филтриране с инфузионна помпа, по капков метод или чрез инжекционна помпа. Първата инфузия следва да продължи 2 h. Следващите седмични инфузии могат да продължат 1 h. Максималната инфузионна скорост не трябва да превишава 5 ml/min. Ако по време на инфузията се наблюдават признаци на свръхчувствителност от I или II степен, инфузионната скорост трябва да се намали и с намалена скорост трябва да се провеждат всички следващи инфузии при предварителна антихистаминова профилактика. *Преди първата венозна инфузия пациентът трябва да бъде премедикаран с антихистаминов препарат.* Антихистаминова премедикация е препоръчителна и при всяка следваща инфузия. Изисква се пряко лекарско наблюдение по време на първата инфузия и поне 60 min след нейното завършване. Необходимо е да бъде предвидено осигурена апаратура за възстановяване на жизнените функции.

**Нежелани реакции:** Алергични реакции при 5% от случаите (от тях половината са тежки). Леките и умерените алергични реакции (съответно от I или II ст.) включват фебрилитет, втрисане, гадене, обрив или диспнея. Тежките реакции (от III или IV ст.) се проявяват най-често по време или до 1 h след първата инфузия с бронхоспазъм, хрипове, дрезгав глас, затруднен говор, уртикария и/или артериална хипотензия. *Други НЛР:* Хипомагнезиемия, зрителни нарушения (конюнктивит при 5%), диспнея (при 25% от случаите), кожни реакции (при над 80% от пациентите, като в около 15% от случаите са тежки) – обрив (обхващащ до 50% от т.п.; при реакциите на свръхчувствителност от III ст. обривът е още по-голям). **Противопоказание:** Свръхчувствителност към cetuximab от III или IV степен. Препоръчва се жените да не кърмят по време на ХТ с cetuximab и 30 дни след нейното спиране.

#### DARATUMUMAB – INN (АТС код: L01XC24)

● **Darzalex**<sup>®</sup> (Janssen-Cilag International N.V.) – концентрат за инфузионен разтвор 2% в стъклени флакони по 5 и 20 ml (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Даратумумаб е hMAV – IgG<sub>1</sub>кара. Той се свързва с CD38 протеина, експресиран върху повърхността на миеломните туморни клетки, и индуцира апоптоза.

**Показание:** Възрастни пациенти с рецидивирал и рефрактерен мултиплен миелом, чиято прешестваща терапия, включваща протеозомен инхибитор и имуномодулатор, е показала прогресия на заболяването.

**Приложение:** Препоръчаната ЕД даратумумаб е 16 mg/kg т.м., инфузирана венозно по следната В тази доза продуктът се прилага от 1<sup>ва</sup> до 8<sup>ма</sup> седмица – 1 път седмично; от 9<sup>та</sup> до 24<sup>та</sup> седмица – през интервал от 14 дни и от 25<sup>та</sup> седмица до прогресия на заболяването – през интервал от 28 дни. Разтворът за инфузия се получава посредством разреждане с физиологичен разтвор (табл. L4). Той може да се съхранява при стайна температура 15 h, а при температура от 2 до 8 °C 24 h.

Таблица L4. Скорост на i.v. инфузия на даратумамаб

	Инфузионен обем	Начална инфузионна скорост(1 <sup>ви</sup> час)	Промяна на Скоростта	Максимална скорост на инфузия
Първа инфузия	1000 ml	50 ml/h	50 ml/h	200 ml/h
Втора инфузия	500 ml	50 ml/h	50 ml/h	200 ml/h
Трета инфузия	500 ml	100 ml/h	50 ml/h	200 ml/h

**Нежелани реакции:** Неутропения, лимфопения, тромбоцитопения, анемия; назофарингит, назална конгестия, КГДП, диспнея, пневмония; отслабване на апетита, диария/запек, повръщане; главоболие, фебрилитет, треска, отпадналост; спиналгия, артралгия, миалгия; алергичен ринит, бронхоспазъм, хипоксия, хипертензия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция, бременност, кърмене.

#### DINUTUXIMAB – INN (АТС код: L01XC00)

● **Unituxin**<sup>®</sup> (United Therapeutics Europe Ltd) – концентрат 3,5 mg/ml във флакони с обем 5 ml (оп. 1 бр.). *Този продукт е обект на допълнително мониториране за НЛР.* ▲ Динутуксимаб разпознава, селективно се свързва и атакува гликолипид GD2, който е експресиран върху невробластомните ракови клетки.

**Показания:** За лечение на високорисков невробластом при деца на възраст от 1 до 17 г. (след предшествваща индукционна ХТ с постигнат поне частичен отговор), последвана от миелоаблативна терапия и автоложна трансплантация на стволови клетки. Динутуксимаб се прилага едновременно с гранулоцит/макрофаг колони-стимулиращ фактор, IL-2 и изотретиноин.

**Приложение:** Динутуксимаб се инфузира венозно в 4 последователни дни ежемесечно през първите 5 мес. Препоръчаната ДД е 17,5 mg/m<sup>2</sup>. Първите инфузии се провеждат със скорост 0,875 mg/m<sup>2</sup>/h в продължение на 30 min. В зависимост от поносимостта скоростта на инфузия може да се повиши постепенно до 1,75 mg/m<sup>2</sup>/h.

**Нежелани реакции:** Болка, фебрилитет, лимфопения, хипотензия, хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия, хипоалбуминемия, анемия, неутропения, диария, уртикария, повипени плазмени нива на АЛАТ и АСАТ.

#### ELOTUZUMAB – INN (АТС код: L01XC23)

● **Empliciti**<sup>®</sup> (Bristol-Mayers Squibb) – стъклени флакони, съдържащи прах по 300 и 400 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Елотузумаб представлява IgG<sub>1</sub> hMAV.

**Показания:** В комбинация с леналидомайд и дексаметазон за лечение на *мултиплен миелом* при *възрастни*, на които е била проведена поне една предходна терапия.

**Приложение:** (1) Около 45 до 60 min преди i.v. инфузия на елотузумаб се провежда *премедикация* с дексаметазон (8 mg i.v.), дифенхидрамин (25 до 50 mg p.o.) или еквивалентен на него H<sub>1</sub>-блокатор, ранитидин (50 mg i.v., респ. 150 mg p.o.) или друг H<sub>2</sub>-блокатор и парацетамол (650 до 1000 mg p.o.). (2) Препоръчаната доза *lenalidomide* е 25 mg p.o. един път дневно в ден 1, 8, 15 и 22 на първите два цикъла и след това в същата доза, но само в ден 1 и 15 в следващите цикли. Леналидомайд се приема най-малко 2 h след i.v. инфузия на елотузумаб. (3) При първите два 28-дневни цикъла се прилага *дексаметазон* перорално в доза 28 mg един път на ден от 3 до 24 h преди венозната инфузия на елотузумаб в ден 1, 8, 15 и 22. *Освен това* дексаметазон се въвежда венозно премедикационно в доза 8 mg в същите дни 45 до 60 min преди самата i.v. инфузия. От третия 28-дневен цикъл нататък дексаметазон се прилага перорално един път на ден в следните дози: ден 1 и 15 – 28 mg и ден 8 и 22 – 40 mg. (4) Изходният концентриран разтвор се получава като 300 mg елотузумаб се разтвори с 13 ml апиrogenна вода за инжекции, а тази от 400 mg – със 17 ml. След разтваряне полученият концентрат съдържа в 1 ml 25 mg субстанция. Препоръчаната ЕД елотузумаб е 10 mg/kg. От концентрирания разтвор при изчисление на необходимата ЕД от флакона, съдържащ 300 mg елотузумаб, могат да се изтеглят и разреждат с физиологичен разтвор (респ. 5% глюкоза) максимум до 12 ml, а от флакона с 400 mg елотузумаб – максимум до 16 ml. *Обемът на разреждателя е 230 ml*. За получаване на разтвора се използват подходящи спринцовки и игли с размер ≤ 18. Разтворите се приготвят *ex tempore*. Препаратът се инфузира венозно в 28-дневни терапевтични цикли по следната схема: през първите два цикъла – в ден 1<sup>ви</sup>, 8<sup>ми</sup>, 15<sup>ти</sup> и 22<sup>ри</sup>, а в следващите 28-дневни цикли – в ден 1<sup>ви</sup> и 15<sup>ти</sup>. Разрежденият разтвор се инфузира венозно със скорост от 0,5 до 5 ml/min съобразно поносимостта на пациента. Препоръчва се първата инфузия в ден 1 от първия цикъл в първите 30 min да се провежда със скорост 0,5 ml/min, в следващите 30 min – 1 ml/min и през последните 30 min – 2 ml/min. Препоръчва се също втората инфузия в ден 8 от първия цикъл в първите 30 min да се провежда със скорост 3 ml/min, а в следващите 60 min – 4 ml/min. Ори добра поносимост всички останали инфузии се провеждат със скорост 5 ml/min. Терапията продължава до прогресия на заболяването или проява на симптоми на неприемлива токсичност.

**Нежелани реакции:** Лимфопения; назофарингит, herpes zoster, КГДП, орофарингеална болка, кашлица, пневмония; алергични реакции; диария; болка в гърдите, пирексия, потене (особено нощем), отпадналост. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към активната субстанция, бременност, кърмене.

#### IPILIMUMAB – INN (АТС код: L01XC11)

● **Yervoy®** (Bristol Mayers Squibb Pharma EEIG) – концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони, съдържащи съответно 50 mg/10 ml и 200 mg/40 ml ипилимумаб (оп. по 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Не трябва да замръзва. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ипилимумаб е човешко анти-CTLA-4 моноклонално IgG<sub>1к</sub> антитяло, продуцирано в овариални клетки на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология.

**Показания:** Напреднал (неоперабилен или метастатичен) *меланом* при *възрастни*.

**Приложение:** Продуктът се инфузира i.v. в продължение на 90-минутна инфузия 4 поредни пъти в доза 3 mg/kg т.м. през интервали от 21 дни. Преди инфузия препаратът се разрежда с физиологичен разтвор или 5% глюкоза до получаване на разтвор с концентрация от 1 до 4 mg/ml.

**Нежелани реакции:** Анемия (вкл. хемолитична), лимфопения, тромбоцитопения, еузинофилия, неутропения, туморна болка, алергични прояви, хипотиреоидизъм, хипопититаризъм (вкл. хипофизит), адренална недостатъчност, автоимунен тиреоидит, хипонатриемия, алкалоза, хипофосфатемия, хипокалциемия, туморен литичен синдром, паметови нарушения, конфузия, депресия, периферна сензорна невропатия, понижено либидо, асептичен менингит, мъъчен оток, атаксия, тремор, дизартрия, замъглен визус, болка в очите, увеит, кръвоизлив в стъкловидното тяло, УЧФ, дерматит, витилиго, алопеция, артралгия, миалгия, полимиозит, уроинфекции, респираторни инфекции, сепсис, полиорганна недостатъчност. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

#### NECITUMUMAB – INN (АТС код: L01XC22)

● **Portrazza®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – концентрат за инфузионен разтвор 800 mg/50 ml във флакон (оп. 1 бр.). *Този продукт е обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▲ Нецитумумаб е рекомбинантно човешко IgG<sub>1</sub> MAB, което *блокира рецептор 1 на EGF*. Активирането на EGFR корелира с прогресията на малигномите.

**Показания:** В комбинация с гемцитабин и цисплатин за лечение на локално авансирал или сквамазен НДРБД с експресия на рецептора на EGF при *възрастни*, които преди това не са били подложени на ХТ по тази схема.

**Приложение:** Лечението с нецитумумаб започва след провеждане на 6 химиотерапевтични цикъла с гемцитабин и цисплатин. Препоръчаната доза нецитумумаб е 800 mg под форма на 60-минутна венозна инфузия, съответно на ден 1 и ден 8 от всеки триседмичен цикъл. При необходимост от намаляване на скоростта на инфузия, нейната продължителност може да достигне максимум 2 h.

**Предупреждения и предпазни мерки:** Пациентите трябва да бъдат мониторираны за инфузионно-свързани реакции. При анамнеза за предишни реакции на токсичност от степен 1 или 2 или инфузионно-свързани НЛР спрямо нецитумумаб е необходима премедикация с ГКС и антипиретик, наред с регулярния H<sub>1</sub>-блокатор. Не е необходима корекция на дозата при болни с умерено УБФ. Няма клинични данни за приложение на този продукт при УЧФ.

**Нежелани реакции:** Уроинфекции, дизурия, главоболие, дисгеузия, конюнктивит, венозни и артериални тромбоемболитични инциденти, хемоптозис, епистаксис, орофарингеална болка, повръщане, стоматит, дисфагия, разязвяване на устната лигавица, мускулни спазми, кожни реакции (обриви, акне, сърбеж, палмаро-плантарен еритродизестечен синдром), алергични прояви, хипомагнезиемия, хипофосфатемия, хипокалиемия, загуба на т.м.,

пирексия. **Противопоказания:** Болни с анмнеза за тежки или животозастрашаващи реакции на свръхчувствителност към нецитумумаб или някое от помощните вещества (натриев цитрат, лимонена киселина, глицин, манитол, полисорбат).

#### **NIVOLUMAB – INN** (АТС код: L01XC01)

● **Nivolumab BMS®** (Bristol-Mayers Squibb EEIG) – 10 mg/ml концентрат за венозна инфузия във флакони по 4 и 10 ml (оп. по 1 бр). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ● **Opdivo®** (Bristol-Mayers Squibb EEIG) – 20 mg/ml концентрат за венозна инфузия във флакони по 4 и 10 ml (оп. по 1 бр). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ниволумаб блокира рецептора на програмираната клетъчна смърт (PD-1 рецептор) и повишава способността на Т-клетките на имунната система да убиват меланомните клетки. Opdivo е показан е за лечение на авансирал неоперабилен или метастичен меланом, а Nivolumab BMS за терапия на локално авансирал или метастатичен сквамозен НДКБД. От концентрата се приготвя инфузионен разтвор, който се въвежда венозно в доза за възрастни 3 mg/kg в продължение на ≥ 60 min, като процедурата се повтаря през интервал от две седмици. Основните НЛР с честота от 1 до 10% включват: отпадналост, диария, гадене, обриви, сърбеж.

#### **OBINUTUZUMAB – INN** (АТС код: L01XC15)

● **Gazyvaro®** (Roche Registration Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 1000 mg/40 ml във флакони (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Обинутузумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално тип II анти-CD20 IgG<sub>1</sub> антитяло. Той избирателно се свързва с CD20 трансмембрания антиген, локализиран в немалигнените и малигнените В-лимфоцити. В *in vitro* условия този продукт предизвиква директна клетъчна смърт. Той медира антитяло-зависими клетъчна цитотоксичност и фагоцитоза. При 35% от наблюдаваните случаи се наблюдава възстановяване на В-лимфоцитите в рамките на 12 до 14 мес. след спиране на терапията.

**Показания:** В комбинация с хлорамбуцил за терапия на възрастни с нелекувана преди това ХЛЛ и с коморбитет, при които е неподходяща ХТ с пълна доза флударабин.

**Приложение.** Обинутузумаб се инфузира венозно, като преди това изходният концентриран разтвор не трябва да се разклаща. Той се разрежда съответно: 100 mg/4 ml се разреждат до 100 ml, 900 mg/36 ml се разреждат до 250 ml и 1000 mg/40 ml се разреждат до 300 ml с физиологичен разтвор. Терапевтичният протокол включва 6 цикъла, всеки с продължителност 28 дни. (1) Лечението стартира със 100 mg като инфузията продължава 4 h под строгия контрол на лекаря, следящ за НЛР. При добра поносимост в ден 2 се вливат 900 mg от продукта. В ден 15 и ден 18 от първия цикъл се инфузират по 1000 mg обинутузумаб. (2) През останалите пет цикъла препаратът се инфузира венозно само в ден 1 от всеки цикъл в доза 1000 mg. На пациентите се прилагат също подходящи лекарства (i.v. ГКС, р.о. антипиретични аналгетици, Н<sub>1</sub>-блокери), за да се намали риска от развитие на инфузионни и други НЛР.

**Нежелани реакции:** с честота от 1 до 10%: Свързани с инфузията странични ефекти (назофарингит, фебрилитет, локална болезненост в областта на въвеждане, треска, хипотензия), неутропения, тромбоцитопения, анемия, диария, хиперпирексия, артралгия, миалгия. *Редки НЛР:* туморолитичен синдром (дължащ се на разрушаване на ракови клетки), хиперурикемия, предсърдно мъждене, прогресивна мултифокална енцефалопатия, кожен плоскоклетъчен карцином, уроинфекции, herpes zoster. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

#### **OLARATUMAB – INN** (АТС код: L01XC27)

● **Lartruvo®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – концентрат за инфузионен разтвор 500 mg/50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). Флаконът не трябва да се разклаща. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Терминалният полуживот на препарата е 11 дни. ▲ Оларатумаб е IgG<sub>1</sub> MAB – антагонист на рецептор алфа на PDGF, експресиран върху туморни и стромални клетки. Като се свързва с този рецептор, той го блокира и потиска нарастването на тумора.

**Показания:** В комбинация с доксорубин оларатумаб е показан при пациенти с авансирал сарком на меките тъкани, неподлежащи на оперативна или лъчетерапия, ако преди това те не са били лекувани с доксорубин.

**Приложение:** Препоръчителната доза оларатумаб е 15 mg/kg под форма на i.v. инфузия на ден 1 и ден 8 от всеки 21-дневен цикъл до прогресия на заболяването или до проява на неприемлива токсичност. *Преди инфузията продуктът се разрежда с физиологичен разтвор. Инфузията продължава 60 min, като нейната максимално допустима скорост не трябва да превишава 25 mg/min.* Продуктът се прилага в комбинация с доксорубин до 8 терапевтични цикъла, последвано от инфузия на оларатумаб при болни без прогресия на малигнома. Доксорубин се прилага на ден 1 от всеки цикъл, последван от инфузия на оларатумаб. При ПНВ или пациенти с леко до умерено увредена чернодробна или бъбрена функция дозирането на оларатумаб не се променя.

**Взаимодействия:** По принцип MAB не се метаболизират чрез CYP ензимите или други ензими, метаболизиращи лекарства. Затова не се очаква комедикацията на оларатумаб с лекарства инхибитори или индуктори да повлиянеговия метаболизъм.

**Предупреждения и предпазни мерки:** При всички болни е необходима интравенозна премедикация с Н<sub>1</sub>-блокери (например дифенхидрамин) и ГКС (например дексаметазон). Премедикацията се извършва 30 до 60 min преди инфузията на оларатумаб, съответно на ден 1 и 8 от първия терапевтичен цикъл. При следващите цикли се провежда премедикация само с Н<sub>1</sub>-блокери (например дифенхидрамин) по същия начин. Ако пациентът развие РСИ степен 1 или 2, инфузията на MAB се прекратява и се прилагат парацетамол, Н<sub>1</sub>-блокери (например дифенхидрамин) и ГКС (например дексаметазон) в зависимост от необходимостта. После при всички следващи инфузии трябва да се прилага премедикация с парацетамол, Н<sub>1</sub>-блокери и ГКС. Ако венозното въвеждане на Н<sub>1</sub>-блокери е невъзможно, същият трябва да се приложи орално най-малко 90 min преди MAB.

**Нежелани реакции:** Неутропения, лимфопения, главоболие, диария, мукозит, гадене, повръщане, мускулно-скелетна болка, РСИ (втрисане, фебрилитет, диспнея в 12,5% от случаите). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

#### PANITUMUMAB – INN (АТС код: L01XC08)

● **Vectibix®** (Amgen) – 20 mg/ml концентрат за венозна инфузия. ▲ Свързва се с екстрацелуларния домен на EGFR и предотвратява неговото действие.

**Показания:** Метастатичен КРК, експерсиращ EGFR, с немутирал (див тип) KRAS ген, като: а) първа линия в комбинация с FOLFOX; б) втора линия в комбинация с FOLFIRI при пациенти, получавали флуоропиримидин-базирана ХТ (без иринотекан); в) като монотерапия след неуспех на химиотерапевтичен протокол, включващ флуоропиримидин, оксалиплатин и иринотекан.

**Приложение:** Разрежда се *ex tempore* със 100 ml физиологичен разтвор, без разклащане. Разтворът за инфузия не трябва да е по-концентриран от 10 mg/ml. Vectibix се въвежда посредством венозна инфузия в продължение на 60 min в доза 6 mg/kg. Дози над 1000 mg се разреждат със 150 ml физиологичен разтвор и се въвеждат в продължение на 90 min.

**Нежелани реакции:** Кожни инфекции (акне и др.), зрителни нарушения, внезапна гръдна болка, суха кашлица, затруднено дишане, астения, безапетитие, загуба на т.м., оток на лицето, глезените или стъпалата, чувство за жажда и горещина, замаяност.

#### PEMBROLIZUMAB – INN (АТС код: L01XC18)

● **Keytruda®** (MSD Ltd) – лиофилизиран прах 50 mg за приготвяне на концентрат за инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ▲ Пембролизумаб представлява високо селективно хуманизирано моноклонално IgG4 антителило. Той блокира PD-1 рецепторите, локализирани върху повърхността на клетъчната мембрана и активира Т-клетъчно медиацията имунен отговор срещу туморните клетки.

**Показания:** За монотерапия на авансирал (неоперабилен или метастичен) *меланом* при възрастни.

**Приложение:** Пембролизумаб се прилага в доза 2 mg/kg под форма на венозна инфузия с продължителност 30 min през интервали от 21 дни. Отначало се приготвя изходния разтвор с концентрация 25 mg/ml, като към флакона с 50 mg лиофилизат се добавят 2.3 ml стерилна апиrogenна вода. Флаконът се завъртва бавно, без да се разклаща. Изчакват се 5 min, за да изчезнат мехурчетата. Разтворът за инфузия трябва да е с концентрация от 1 до 10 mg/ml. Той се получава от изходния разтвор чрез разреждане с физиологичен разтвор или 5% декстроза.

**Нежелани реакции:** Отпадналост, анемия, хипергликемия, хипонатриемия, хипоалбуминемия, сърбеж, кашлица, гадене, артралгия, диария, главоболие, миалгия, фебрилитет, инфекции на ГДП, спиналгия, витилиго.

#### PERTUZUMAB – INN (АТС код: L01XC13)

● **Perjeta®** (Roche Registration Ltd) – концентрат 420 mg/14 ml за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Пертузумаб е хуманизирано IgG1 MAB, чийто таргет е HER2. Пертузумаб медира антителило-зависимата клетъчно медирана цитотоксичност.

**Показания:** (1) В комбинация с трастузумаб и доцетаксел за лечение на метастатичен РМЖ у пациентки, при които не е провеждана анти-HER2 терапия или ХТ. (2) Неoadюватна терапия на РМЖ в комбинация с трастузумаб и ХТ на възрастни пациентки с HER2-позитивен, локално напреднал и възпален РМК или РМЖ в ранен стадий, но с висок рецидивиращ риск.

**Приложение:** (1) Лечението стартира с натоварваща доза *пертузумаб* 840 mg под форма на 60-минутна венозна инфузия. След това терапията продължава с ПД от 420 mg/21 дни, инфузирана за 30 до 60 min. (2) *Трастузумаб* се инфузира венозно в начална натоварваща доза 8 mg/kg т.м., последвана от 6 mg/kg/21 дни. (3) *Доцетаксел* се инфузира венозно в доза от 75 до 100 mg/m<sup>2</sup>/21 дни.

**Нежелани реакции:** Инфекции на ГДП, фебрилна неутропения, левкопения, анемия, сърбеж, обриви, периферна невропатия, главоболие, дисгеузия, диария/запек, повръщане, стоматит, алопеция, миалгия, артралгия, паронихия, плеврален излив, левокамерна дисфункция (вкл. конгестивна СН). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

#### RAMUCIRUMAB – INN (АТС код: L01XC00)

● **Cyramza®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – концентрат за инфузионен разтвор във флакон по 100 mg/10 ml (оп. по 1 и 2 бр.) и 500 mg/50 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е разрешен от ЕМА с изискване за допълнително мониториране.* ▲ Антагонист на рецептор 2 на човешкия VEGF.

**Показания:** В комбинация с паклитаксел при възрастни болни с авансирал стомашен рак или аденокарцином на гастрорезеофагеалния преход с прогресия на заболяването след предшестваща ХТ с платинови координационни комплекси или флуоропиримидини. При противопоказания за използване на паклитаксел при същите показания се провежда монотерапия с рамусирумаб.

**Приложение:** Всяка инфузия на рамусирумаб се предшества от i.v. премедикация с Н1-блокатор (напр. дифенхидрамин). Препоръчаната доза рамусирумаб като моно- или комбинирана терапия е 8 mg/kg/14 дни под форма на 60-минутна i.v. инфузия. Продуктът се разрежда предварително до 250 ml с физиологичен разтвор. Има клинични изпитвания с окуражаващи резултати за използване на рамусирумаб при НДРБД и метастатичен РМЖ.

**Нежелани реакции:** При монотерапия – диария, главоболие, повишение на артериалното налягане; при комбинирана с паклитаксел ХТ – отпадналост, неутропения, диария, елистакис; при комбинирана с доцетаксел ХТ – неутропения, астения, стоматит, мукозити.

#### RITUXIMAB – INN (АТС код: L01XC02)

● **Mabthera**<sup>®</sup> (F.Hoffmann-La Roche Inc) – концентрат за инфузионен разтвор във флакони по 100 mg/10 ml (оп. 2 бр.) и 500 mg/50 ml (оп. 1 бр.). ● **Truxima**<sup>®</sup> (Celltrion Healthcare Hungary Kft) – концентрат за инфузионен разтвор 500 mg/50 ml във флакони по 100 mg/10 ml (оп. 1 бр.). Флаконите се съхраняват в хладилник при температура 2 °С. ▼ Има  $t_{1/2}$  60 h след първата i.v. инфузия и 174 h след четвъртата инфузия. ▲ Rituximab е моноклонално антитяло (IgG<sub>1</sub>-капа имуноглобулин) с антинеопластична активност. Действа срещу CD20-антигена, локализиран върху повърхността на нормалните и малигнените В лимфоцити.

**Показания:** Неходжкинови лимфоми; ХЛЛ, РА (вж. гл. M01C – БМАРЛ), *грануломатоза с полиангиит*.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Приложение:** Инфузира се i.v. в доза 375 mg/m<sup>2</sup> 1 път седмично. Курсът на лечение включва 4 инфузии (съответно на 1-ия, 8-ия, 15-ия и 22-ия ден). Първата инфузия започва със скорост 50 mg/h. Ако не се проявят реакции на свръхчувствителност през интервали от 30 min, скоростта на инфузията се увеличава с 50 mg/h до достигане максимално 400 mg/h. Ако е имало *антихипертензивна терапия, инфузията е възможна 12 h след нейното прекъсване*. По време на инфузията се мониторира ГЛК и броят на тромбоцитите. Разреждени разтвори за инфузия с концентрация 1 до 4 mg/ml се получават с физиологичен разтвор. Те могат да се съхраняват при температура от 2 до 8 °С в продължение на 24 h, а при стайна температура – 12 h. Разтворите трябва да се пазят от пряка слънчева светлина.

**Нежелани реакции:** С честота >10% – главоболие, гадене, левкопения, фебрилитет, астения, ангиоедем, намаляване В-клетките при 70 до 80% от пациентите; 1 до 10% – хипотензия, миалгия, замаяност, сърбеж, обриви, абдоминални болки, тромбоцитопения, неутропения, анемия, бронхоспазъм, ринит, фарингит; <1% – камерна или SV тахикардия по време на инфузиите, стенокардни оплаквания и миокарден инфаркт 4 дни след инфузията, апластична анемия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата или неговите съставки.

#### TRASTUZUMAB – INN (АТС код: L01XC03)

● **Herceptin**<sup>®</sup> (F.Hoffman-La Roche Inc.) – прах 150 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ● **Kadcyla**<sup>®</sup> (Roche Registration Ltd) – прах съответно 100 mg и 160 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ▲ HER2 е протеин, открит в клетки, които функционират нормално. Той представлява ключ за регулиране на клетъчния растеж. Свръхекспресията на HER2 причинява засилване на клетъчния растеж и репродукция, което от своя страна води до развитие на агресивни форми на РМЖ. Свръхекспресията на HER2 се установява при около 30% от пациентките с РМЖ. Такива пациентки са резистентни на цитостатична и цитотоксична химиотерапия. Тестирането за експресия на HER2 протеина се извършва със специален метод на оцветяване на биопсичния материал в патологични лаборатории. След това хистопатологът класифицира тумора като HER2 позитивен или HER2 негативен. Trastuzumab е *имуномодулатор* от групата на MAB. Получен е по биотехнологичен път. Trastuzumab се закрепва за HER2 протеина рецептор на клетъчната повърхност и забавя растежа и разпространението на тумора.

**Показания:** ① Метастазирал РМЖ, свръхекспресирал HER2 на ниво 3+, установено имунохистохимично: а) като монотерапия на пациентки, които са били лекувани с не по-малко от две химиотерапевтични схеми по повод на метастазирало заболяване; б) в комбинация с паклитаксел за лечение на пациентки, които не са били лекувани с ХТ за метастазирало заболяване и при които използването на антрациклин е неподходящо; в) в комбинация с доцетаксел при пациентки, които не са били лекувани с ХТ за метастазирало заболяване. ② За лечение на пациентки с HER2 положителен РМЖ в ранен стадий след хирургия, неадювантна или адювантна ХТ и лъчетерапия (ако е приложена).

**Рискова категория за кърмене:** L4.

**Приложение:** При монотерапия и комбинирана терапия с паклитаксел или доцетаксел се препоръчват натоварваща и последващи дози. ① *Седмична схема при метастазирал РМЖ.* Препоръчаната начална *натоварваща доза* трастузумаб е 4 mg/kg т.м. Препоръчаните последващи седмични дози са 2 mg/kg т.м., като се започне една седмица след натоварващата доза. Трастузумаб се въвежда *венозно инфузионно* в продължение на 90 min. Пациентките трябва да бъдат наблюдавани не по-малко от 6 h след началото на първата инфузия и 2 h след началото на последващите инфузии. В случай, че се проявят фебрилитет и студени тръпки инфузията се прекратява до тяхното отзвучаване, след което се подновява. Ако началната натоварваща доза се е понесла добре, следващите инфузии могат да се съкратят на 30-ата минута. Трастузумаб трябва да се прилага до прогресиране на заболяването. ② *Триседмична схема при ранен стадий на РМЖ.* Началната натоварваща доза е 8 mg/kg т.м. Последващите дози са 6 mg/kg т.м. Те се инфузират за 90 min през интервали от 3 седмици. Лечението продължава 1 г.

**Нежелани реакции:** Треска, студени тръпки, слабост, гадене, диария, засилваща се кашлица; сърдечни НЛР (вентрикуларна дисфункция, конгестивна СН); левкопения; затруднено дишане и силна отпадналост поради намаляване броя на еритроцитите. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки, СН, комедикация с кардиотоксични препарати.

#### **L01XD** Сензитайзери, използвани при фотодинамична/лъчева терапия

#### ТЕМПОРФИН – INN (АТС код: L01XD05)

● **Foscan**<sup>®</sup> (Biolitec Pharma Ltd) – инжекционен разтвор 20 mg/5 ml във флакони (оп. 1 бр. с ограничителен филтър). ▼ Темпорфин има нисък клирънс, дълъг елиминационен полуживот (65 h), голям обем на разпределение и СПП 86%. Елиминира се в жлъчката. ▲ Темпорфин е фоточувствителен агент, използван във фотодинамичната терапия на тумори. След i.v. приложение той се активира с *нетермична лазерна светлина*. Терапевтичният му ефект се дължи на освобождаване на АФК.

**Показания:** Палиативна терапия при пациенти с напреднал стадий на сквамозоклетъчен карцином на главата и шията, неповлиян от предшестваща терапия и неподходящ за лъчетерапия, хирургично лечение или системна химиотерапия.

**Приложение:** Фотодинамичната терапия с Foscap (темопорфин) се прилага само в специализирани онкологични центрове от подготвени специалисти. При възрастни, вкл. ПНВ, Foscap се въвежда чрез интравенозна каниюла в голяма вена на ръката (за предпочитане в кубиталната ямка), като еднократна бавна венозна инжекция в продължение на не повече от 6 min. Трябва да бъдат взети всички предпазни мерки срещу екстравазация. Тъмно-пурпурният цвят на разтвора и кехлибареният цвят на флакона правят визуалната проверка за частици невъзможна. Затова трябва да се използва ограничителният филтър като предпазна мярка. Каниюлата не трябва да се промива с физиологичен или какъвто и да е друг воден разтвор. Foscap не се разрежда. Дозата е 0,15 mg/kg т.м. Деветдесет и шест часа след инжектиране на препарата, мястото на лечение трябва да бъде облъчено със светлина с дължина на вълната 652 nm от подходящ лазерен източник. С помощта на специална фиброоптична микролещка светлината трябва да бъде насочена към цялата повърхност на тумора. Където е възможно, осветената област трябва да бъде продължена (увеличена) от полето на тумора с 0,5 cm. Интервалът между инжектирането на Foscap и лазерното облъчване не трябва да е по-къс от 90 и по-дълъг от 110 h. Необходимото количество светлина е 20 J/cm<sup>2</sup>, доставено при излъчване на 100 mW/cm<sup>2</sup> към туморния участък, за време на облъчване, продължаващо 200 s. Всяко поле трябва да бъде облъчено еднократно по време на всеки лечебен курс. Могат да бъдат облъчени голям брой неприпокриващи се полета, но трябва да се внимава нито един участък от тъкан да не бъде подложен на по-висока от определената доза светлина. Тъканите, извън лекувания участък, трябва да бъдат изцяло защитени, за да се избегне фотоактивация чрез разпръскване или отразяване на светлината. Втори лечебен курс, след минимум 4 седмици, може да се проведе при пациенти, при които е подходящо предизвикване на допълнителна туморна некроза или отстраняване. Foscap е фоточувствителен. Ако той се извади от опаковката, трябва да се инжектира *ex tempore* или ако това е невъзможно, незабавно да бъде защитен от светлина. Трябва да се предотврати екстравазия в областта на венозната апликация на Foscap, но ако такава се появи, участъкът от ръката трябва да се пази от светлина поне 3 мес. В случай на жизнено необходима спешна хирургична намеса през периода от 30-те дни след прилагане на Foscap, трябва да бъдат взети предпазни мерки, за да се предотврати прякото облъчване на пациента с хирургичните лампи.

**Взаимодействия:** Съществува вероятност от засилване на кожата фоточувствителност, ако Foscap се прилага заедно с други фотосенсибилизатори. Това е наблюдавано с локален 5-FU. Не са наблюдавани други взаимодействия, вкл. с CYP450 инхибитори.

**Локални НЛР в областта на инжектиране:** Болезненост (при 12% от случаите), която намалява при забавяне на вливането, и парене (3%). **Локални НЛР от страна тумора:** Болезненост (15%), хеморагия (12%), болка в областта на лицето (13%), белег (12%), некроза в областта на устата (12%), дисфагия (11%), оток на лицето (11%), тризмус (8%), трудности при гълтане (5%), локална инфекция (8%), треска (8%), некроза на кожата (2%). **Фототоксични НЛР:** Изгаряне (3%), мехури (5%), еритем (5%), хиперпигментация (3%), слънчево изгаряне (3%). **Други НЛР:** Конституция (11%), повръщане (9%), анемия (8%), гадене (6%), световъртеж (2%). Всички пациенти, третирани с Foscap, стават временно фоточувствителни. Те не трябва да излагат кожата, лицето и очите си на директна слънчева или ярка изкуствена светлина през първите 15 дни. Фоточувствителните НЛР на кожата се причиняват от видимата светлина, поради което кремове и другите средства за защита от ултравиолетовата светлина в този случай са неефективни. Необходимо е пациентите постепенно да бъдат върнати към нормална светлина. При по-силни болки, предизвикани при терапия с Foscap, могат да се използват ненаркотични аналгетици, НСПВЛ или опиоидни аналгетици. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към темпорфин или някое от помощните вещества; порфирия или други заболявания, изострящи се от светлина; установена алергия към порфирини; тумори, ерозираци голям или близко разположен до облъчвания участък кръвоносен съд; планирана операция в следващите 30 дни; съпътстващо заболяване на очите, предполагащо използване на светлинно-лъчев преглед през предстоящите 30 дни; съществуваща терапия с фоточувствителни лекарства. Не се препоръчва използването на Foscap по време на бременността и в периода на лактация. През първите 15 дни не трябва да се шофира.

## **L01XE** Протеин киназни инхибитори

### **CABOZANTINIB – INN** (ATC код: L01XE26)

● **Cabometyx**<sup>®</sup> (Ipsern Pharma) – филмирани таблетки по 20, 40 и 60 mg (оп. по 28 и 30 бр. ). ▼ Орално ефективен ТКИ с дълъг елиминационен t<sub>1/2</sub> (55 h) и висока степен на СПП (≥ 99.7%).

**Показания:** За лечение на *възрастни пациенти* с прогресивен, нерезектабилен локално авансирал или метастатичен *медуларен тиреоиден карцином*; онкотерапия на възрастни с БКК след предшестваща ТТ срещу съответния VEGF.

**Приложение:** Лечението започва с ДД 140 mg перорално *на гладно* (2 h преди или 1 h след хранене). В зависимост от степента на НЛР ДД кабозантиниб може да се намали до 60 mg, а при непоносимост лечението се прекратява.

**Взаимодействие:** Следва да се избягва едновременното приемане на продукта със *силни CYP3A4 инхибитори* (кетоназол, итраконазол, кларитромицин, телитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, вориконазол, големи количества пресен сок от грейпфрут).

**НЛР с честота над 10%:** Повишаване серумните нива на аминотрансферазите и TSH, диария или запек, хипертензия, лимфопения, хипокалциемия, стоматит, палмаро-плантарна еритродистезия, понижаване на апетита и т.м., гадене, болки в устата, неутропения, тромбоцитопения, умора, депигментации на косата, болки в корема, хипобилирубинемия, суха кожа, главоболие, дисфагия, мускулни спазми, еритем.

#### CERITINIB – INN (АТС код: L01XE28)

● **Zykadia**<sup>®</sup> (Novartis Europharm Ltd) – капсули 150 mg mg (оп. по 50 и 150 бр.). ▲ Анапластичната лимфом-киназа принадлежи към протеиновото семейство на рецепторните тирозин-кинази, стимулиращи клетъчния растеж и ангиогенезата, респ. и туморогенезата. Противораковата активност на церитиниб е свързана с блокиране на този ензим.

**Показания:** Възрастни пациенти с анапластичен лимфом киназа-положителен авансирал НДРБД, при които е проведена терапия с кризотиниб.

**Приложение:** Препоръчваната ДД за възрастни е 750 mg в един орален прием 2 h преди или 2 h след хранене. При проява на НЛР в зависимост от тяхната тежест ДД се намалява или лечението се прекратява.

**Нежелани реакции** (с честота 1 до 10%): Диария, гадене, повръщане, абнормни чернодробни тестове, гастралгия, безапетитие, запек, обриви, хиперкреатинемия, анемия, хипергликемия.

#### COBIMETINIB HEMIFUMARATE – INN (АТС код: още е неопределен)

● **Cotellic**<sup>®</sup> (Roche Registraion Ltd) – филмирани таблетки 20 mg (оп. по 21 и 63 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ BRAF е човешки ген, произвеждащ една от трите растежни сигнални трандукционни протеин кинази, наименована B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma). През 2002 г. беше установено, че при някои ракови заболявания у човек B-Raf мутира.

**Показания:** Показан в комбинация с *vemurafenib* за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация.

**Приложение:** Cobimetinib се назначава орално в доза 20 mg/8 h в продължение на 21 последователни дни, като след пауза от 7 дни цикълът се повтаря. В зависимост от поносимостта на пациента онкотерапевтът може да намали ДД, временно да прекъсне терапията или напълно да я спре. При клинични изпитвания продуктът е прилаган в продължение на 12.3 мес. в комбинация с *vemurafenib*.

**НЛР с честота ≥ 20%:** Повръщане, фебрилитет, фотосензитивност, повишение на АЛАТ, АСАТ и КФК.

#### CRIZOTINIB – INN (АТС код: L01XE16)

● **Xalkori**<sup>®</sup> (Pfizer Ltd) – капсули по 200 и 250 mg (оп. по 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Кризотиниб е ниско-молекулен инхибитор на онкогенния вариант на ALK тирокиназния рецептор.

**Показания:** Първа линия терапия на възрастни пациенти с анапластичен лимфома-киназно (ALK)-позитивен, авансирал НДРБД.

**Приложение:** Препоръваната дозa кризотиниб е 250 mg два пъти на ден. При поява на първите НЛР (неутропения, аминотрансферазна елевация, гадене, повръщане) дозата се понижава на 200 mg два пъти на ден. При болни с КК под 30 ml/min началната дозa е 250 mg дневно. След 4-седмично лечение при добра поносимост се преминава на 200 mg два пъти на ден.

**Нежелани реакции:** Неутропения, анемия, левкопения, пневмонит (задух, кашлица, фебрилитет), жълтеница, отпадналост, потъмняване на урината, гадене, повръщане, намален апетит, болка в епигастриума, сърбеж, запек, болки в корема, аминотрансферазна елевация, хипофосфатемия, невропатия, дисгеузия, зрителни смущения, замаяност, брадикардия, обриви, СЧ перфорация, удължаване на QT интервала, СН, тератогенни ефекти. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежко УЧФ.

#### DASATINIB – INN (АТС код: L01XE06)

● **Sprycel**<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb) – филмирани таблетки по 20, 50, 70, 100 и 140 mg. ▲ Орално ефективен ТКИ с главни таргети BCR/ABL, Src, c-KIT и ephrin рецепторите.

**Показания:** *Остра положителна на Филадельфийска хромозома лимфобластна левкемия* при пациенти с непоносимост към други лекарства; хронична миелогенна левкемия.

**Приложение:** Приема се орално в дозa 100 mg един път на ден, сутрин или вечер (със или без храна). При бластни кризи ДД е 140 mg. Таблетките се поглъщат цели, със или без храна. Не трябва да се приема пресен сок от грейпфрут, който повишава плазмените нива на препарата.

**Нежелани реакции:** Плеврален излив, БАХ, алергични прояви, отоци на глезените и подбедриците, синьо оцветяване на устните и кожата, главоболие, нарушения в концентрацията на вниманието, хипокалциемия, удължаване на QT интервала, тахиаритмия, астения, неутропения, тромбоцитопения, анемия, хепатотоксичност.

#### ERLOTINIB – INN (АТС код: L01XE03)

● **Erlotinib Teva**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 150 mg (оп. по 30 бр.).

● **Tarceva**<sup>®</sup> (Рош България ЕООД) – филмирани таблетки по 25, 100 и 150 mg (оп. по 30 бр.). ● **Varlota**<sup>®</sup> (Alvogen Malta Operations Ltd) – филмирани таблетки по 100 и 150 mg (оп. по 30 бр.). ▼ При орална апликация МПК на Erlotinib се измерва след 4 h. Абсолютната бионаличност на препарата е 59%, СПП – 95%,  $t_{1/2\beta}$  е 36,2 h, а времето за достигане на  $C_{ss}$  е около 7 до 8 дни. Erlotinib се метаболизира предимно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP1A2. Той и метаболитите му се екскретират чрез жлъчката с фекалиите (над 90%). ▲ Erlotinib инхибира тирозин киназата на рецептора на епидермалния растежен фактор тип 1 (EGFR), известен още като HER1. Този рецептор се експресира върху клетъчната повърхност на нормалните и раковите клетки. Блокирайки тирозинкиназата, Erlotinib инхибира вътреклетъчното фосфорилиране в туморните клетки и предизвиква спиране на деленето и/или смърт.

**Показания:** За лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал *недребноклетъчен белодробен карцином* след неуспех поне на един химиотерапевтичен протокол преди това. Когато се предписва Erlotinib, трябва да се



отчетат факторите, свързани с продължителната преживяемост. Не е установена полза относно преживяемостта или други клинично значими ефекти при пациенти с EGFR-негативни неоплазми.

**Приложение:** Препоръчаната ДД Erlotinib е 150 mg, приета най-малко 1 h преди или 2 h след хранене. Когато е нужно коригиране на ДД, тя се намалява с по 50 mg. Комедикацията със субстрати на CYP450 и модулатори на биологичния отговор може да наложи корекция на ДД. Мощните индуктори на CYP3A4 може да намалят ефективността на Erlotinib и да увеличат токсичността му. У пушачи плазмените концентрации на препарата се понижават понякога значително.

**Взаимодействия:** Мощните индуктори на CYP3A4 може да намалят ефективността на Erlotinib и да увеличат токсичността му. У пушачи плазмените концентрации на препарата се понижават понякога значително. При пациенти, които в хода на терапията с Erlotinib развиват остри нови и/или прогресиращи необясними белодробни симптоми (диспнея, кашлица, фебрилитет), лечението трябва да се спре до изясняване на диагнозата. Ако се диагностицира интерстициално белодробно заболяване, лечението също се прекратява и при необходимост се започва адекватна терапия. При 54% от пациентите, лекувани с Erlotinib, се развива диария, изискваща терапия с лоперамид. В отделни случаи може да се наложи редуциране на ДД с по 50 mg. При много тежка диария с дехидратация на организма терапията се спира и се започва подходящо лечение. Таблетките Tarceva съдържат лактоза и не трябва да се прилагат на пациенти с редките наследствени заболявания с непоносимост към галактоза, лактазна недостатъчност, на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза. Разтворимостта на Erlotinib намалява при pH над 5.

**Нежелани реакции:** Обрив (75%) и диария (54%); повечето от тези най-чести странични ефекти са от ½ степен и отзвучават без допълнителна намеса. Обриви и диария от ¾ степен се наблюдават съответно при 9% и 6% от случаите и налагат спиране на терапията при 1% от болните. Намаляване на дозата поради обрив и диария се налага съответно при 6% и 1% от болните. Следните НЛР се срещат при 3% и повече процента от приемащите Erlotinib: инфекции, анорексия, сух кератоконюнктивит, диспнея, кашлица, гадене, повръщане, стоматит, болка в корема, сърбеж, ксеродерма, умора. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата, чернодробно или тежко бъбречно заболяване; пациенти под 18 г.; кърмене.

#### EVEROLIMUS – INN (АТС код: L01XE10)

● **Afinitor**<sup>®</sup> (Novartis Europharma Ltd) – таблетки по 5 и 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Certicain**<sup>®</sup> (вж. гл. L04AA). ▲ Евверолимус е киназен mTOR инхибитор – Mammalian Target Of Rapamycin. Той *инхибира пролиферацията както на хематопоеични, така също и на нехематопоеични клетки (напр. гладкомускулните клетки на съдовете).*

**Показания:** Позитивен за хормонални рецептори HER2-негативен авансирал РМЖ в комбинация с екземестан при постменопаузали пациентки, без симптоматично висцерално заболяване, но след неуспех на терапия с нестероиден ароматазен инхибитор (летрозол или анастрозол); неоперабилни или метастатични панкреатични невроендокринни тумори у възрастни; авансирал БКК, прогресирал по време на или след провеждане на анти-VEGF терапия.

**Приложение:** Препоръчаната доза еверолимус е 10 mg орално един път на ден. Терапията продължава докато се наблюдава клинична полза или се прояви неприемлива токсичност, без или със храна. Овлавяването на подозирани тежки НЛР изисква намаляване или временно спиране на терапията, след което отново се започва, но с 5 mg дневно. При лека степен на чернодробно увреждане ДД е 7.5 mg, а при умерена – 5 mg. При тежка степен на УЧФ се преценява внимателно нуждата от терапия, но ДД ако се реши лечението да продължи, се намалява на 2.5 mg.

**Взаимодействия:** Трябва да се избягват комедикацията с индуктори или инхибитори на CYP3A4 и/или на ефлуксната помпа (вкл. пресен грейфрутов сок).

**Нежелани реакции:** Вирусни, бактериални, микотични или протозойни инфекции; пневмонит с диспнея, епистаксис, кашлица; стоматит, диария, анемия, тромбоцитопения, влошен липиден статус, мукозити, повръщане, сърбеж, астения, ЗД, диселектролитемия, дехидратация, фебрилитет, отслабване, АХ, хеморагия, белодробен емболизъм, еритем, сърбеж, креатининемия, протеинурия, БН, дълбока венозна тромбоза. Остър РДС, ангиоедем, забавено зарастване на рани. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата, чернодробно или тежко бъбречно заболяване; пациенти под 18 г.; кърмене.

#### GEFITINIB – INN (АТС код: L01XE02)

● **Iressa**<sup>™</sup> (AstraZeneca Oncology) – филмирани таблетки 250 mg (оп. 30 бр.). ▲ *Инхибитор на тирозин киназата.*

**Показания:** Възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен НДКБК с активиращи мутации на EGFR.

**Приложение:** ДД е 250 mg дневно, приета със или без храна. По-високите дози не дават по-добър резултат, но повишават честотата на НЛР. При пациенти с лоша поносимост към gefitinib се провежда кратък курс ≤ 14 дни със същата ДД.

**Нежелани реакции:** Безапетитие, диария, повръщане, гадене, стоматит, повишаване серумните нива на АЛАТ и АСАТ, пулсулозен обрив, астения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към gefitinib, кърмене.

#### IMATINIB – INN (АТС код: L01XE01)

● **Eginitid**<sup>®</sup> (Egis Pharmaceuticals PLC) – капсули по 100 mg (оп. по 30, 60, 100 и 120 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 30, 90 и 100 бр.). ● **Glivec**<sup>®</sup> (Novartis Pharma) – капсули 50 mg (оп. 30 бр.) и 100 mg (оп. 120 бр.); филм-таблетки по 100 mg (оп. по 20, 60, 120 и 180 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 30, и 60 бр.). ● **Hronileuceum**<sup>®</sup> ("Активис" ЕАД) – капсули по 100 mg (оп. 120 бр.) и 400 mg (оп. 30 бр.). ● **Imakrebin**<sup>®</sup> (Alvogen IPCo S.à.r.l.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Imatinib**<sup>®</sup> (Amomed Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60, 90, 120 и 180 бр.). ● **Imatinib Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Imatinib Amomed**<sup>®</sup>

(Amomed Pharma GmbH) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib AqVida** (AqVida GmbH) – капсули по 100, 200 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 120 бр.). ● **Imatinib BioOrganics**<sup>®</sup> (BioOrganics BV) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Cipla**<sup>®</sup> (Cipla Europe NV) – капсули по 100 и 200 mg (оп. по 20, 60, 180 и 180 бр.). ● **Imatinib Fair-Med**<sup>®</sup> (Fair-Med Healthcare GmbH) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Glenmarks**<sup>®</sup> (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib KRKA**<sup>®</sup> (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib medac**<sup>®</sup> (Medac GmbH) – капсули по 100 и 400 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Imatinib Romastru**<sup>®</sup> (Помастру Трейдинг ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60, 90 и 120 бр.). ● **Imatinib Sandoz**<sup>®</sup> (Sando d.d.) – капсули 100 mg (оп. по 60 и 120 бр.). ● **Imatinib Synthron**<sup>®</sup> (Synthron BV) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.); капсули 100 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Imatinib Teva Pharma**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ● **Imatinib Zentiva**<sup>®</sup> (Zentiva k.s.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30 бр.). ● **Imavec**<sup>®</sup> (Helm AG) – филмирани таблетки по 100 (оп. по 20, 60, 120 и 180 бр.) и 400 mg (оп. по 10, 30 и 90 бр.). ● **Meaxin**<sup>®</sup> (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.). ● **Neoxell**<sup>®</sup> (Неола Фарма ЕООД) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ● **Nibix**<sup>®</sup> (Adamed Sp. z.o.o.) – филмирани таблетки по 100 и 400 mg (оп. по 10, 20, 30, 60 и 90 бр.). ▼ Оралната бионаличност на препарата е изключително висока (98%). Метаболизира се при участие на CYP3A4. При здрави доброволци има  $t_{1/2}$  18 h. ▲ Glivec е *инхибитор на тирозин киназата*. Preparatът селективно инхибира пролиферацията на свежи левкемични клетки. Притежава антинеопластична и имуномодулираща активност.

**Показания:** Хронична миелоидна левкемия по време на бластна криза, във фаза на акцелерация или в хронична фаза след неуспешно лечение с интерферон алфа; малигнени СЧ стромални тумори, метастазирани или неподходящи за оперативно отстраняване.

**Приложение:** ДД се назначава в 1 прием орално след хранене. При хронична миелоидна левкемия се препоръчва лечението да започне с 400 mg на ден. При болни по време на бластна криза или във фаза на акцелерация препоръчаната ДД е 600 mg. МДД иматиниб е 800 mg. При повишаване стойностите на серумния билирубин над 3 пъти в сравнение с нормата, лечението с Glivec трябва да спре, докато серумните нива достигнат стойности 1,5 пъти над нормата. Лечението след това продължава с редуцирана доза (напр., ако предишната доза е била 600 mg, се продължава с 400 mg на ден). ДД се намалява и дори лечението може да се спре, ако се развият тежка неутропения и тромбоцитопения.

**Взаимодействия:** Инхибиторите на цитохром P450 3A4 (кетоназол, еритромицин\*, кларитромицин) могат да забавят метаболизма на Glivec и да повишат неговите плазмени концентрации. Обратно, индукторите на CYP3A4 (дексаметазон, фенитон, рифампицин, фенобарбитал, препарати на *Hypericum perforatum*) понижават плазмените нива на иматиниб. Продуктът инхибира CYP3A4 и повишава плазмените нива на субстрати на същия изоензим (симвастатин, бензодиазепини, дихидропиридинови калциеви антагонисти – нифедипин и др.).

**Нежелани реакции:** Сепсис, пневмония, herpes simplex, herpes zoster, бронхит, неутропения, тромбоцитопения, анемия, хеморагичен инсулт; дехидратация, хиперурикемия, хиперкалиемия; главоболие, депресия, замаяност, промени във вкуса, парестезия, безсъние, световъртеж; периферна нефропатия, хиперестезия; нарушения в зрението, ксерофталмия, конюнктивални кръвоизливи; СН, тахикардия, хипертензия/хипотензия, белодробен оток; диспнея, кашлица; гадене, повръщане, диария, диспепсия; коремни болки, флатуленция, запек, ксеростомия; жълтеница, повишаване серумните нива на чернодробните ензими и билирубина; дерматит, кожни обриви, еритем, ангиоедем; миалгия, артралгия; гинекомастия, нарастване на гърдните жлези, скротален оток; задръжка на течности, оток; отпадналост, фебрилитет; повишаване плазмените нива на алкалната фосфатаза и креатинина. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към иматиниб или неговите еципиенти, кърмене.

#### LAPATINIB – INN (АТС код: L01XE07)

● **Tyverb**<sup>®</sup> (Glaxo Group Ltd) – филмирани таблетки 250 mg (оп. по 70 и 140 бр.).

**Показания:** За лечение на РМЖ, свързхекспресиращ HER2 (ErbB2): а) В комбинация с капецитабин с напреднало или метастатично заболяване с прогресия след предшествало лечение, проведено с антрациклини и таксани и терапия с трастузумаб в случай на метастази. б) В комбинация с ароматазен инхибитор при постменопаузални пациентки с хормоно-зависимо метастатично заболяване, които за момента не са показани за ХТ, а преди това не са лекувани с трастузумаб или ароматазен инхибитор. *Статусът на HER2 трябва да се определи чрез прецизни и валидни методи.*

**Приложение:** ДД лапатиниб се приема в един прием 1 h преди или след хранене. При пропуснатата доза нова не се приема, а трябва да се приеме следващата доза в определеното време. (1) *Дозировка при комедикация с капецитабин.* Препоръчаната доза лапатиниб е 1250 mg веднъж на ден продължително време. Препоръчаната доза капецитабин е 2 g/m<sup>2</sup>, разделена на две равни ЕД през 12 h, приемани ежедневно в първите 14 дни от 21-дневен лечебен цикъл. Капецитабин се приема с храна или 30 min след хранене. (2) *Дозировка при комедикация са ароматазен инхибитор.* Препоръчаната доза лапатиниб е 1500 mg веднъж на ден продължително време.

**Взаимодействие:** Оралната бионаличност на лапатиниб се повишава 4 пъти в зависимост от съдържанието на мазнини в храната. Пресният сок от грейфрут (≥600 ml/24 h) инхибира CYP3A4 и може да повиши бионаличността на лапатиниб, поради което трябва да се избягва.

**Нежелани реакции:** СЧ събития (гадене, повръщане, диария), палмо-плантарна еритродизестезия.

#### LENVATINIB – INN (АТС код: L01XE29)

● **Lenvima**<sup>®</sup> (Easai Europe Ltd) – капсули по 4 и 10 mg (оп. по 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Ленватиниб е *мултикиназен инхибитор*. Той блокира VEGFR1-, VEGFR2- и VEGFR3-киназите.

**Показания:** Възрастни с прогресиращ, локално авансирал или метастичен диференциран *тиреоиден карцином*, рефрактерен на радиоактивна йодна терапия.

**Приложение:** Препоръчаната ДД леватиниб е 24 mg в 1 орален прием.

**Нежелани реакции:** Уроинфекции, тромбоцитопения, хипокалциемия, намален апетит, хипокалиемия, безсъние, главоболие, дисгеузия (нарушения на вкуса), хеморагии, хипо-/хипертензия, дисфония, диария/запек, гадене, повръщане, болки в устата, белодробен емболизъм, мозъчно-съдови инциденти, хипотиреоидизъм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, кърмене.

#### NILOTINIB – INN (АТС код: L01XE08)

● **Tasigna**<sup>®</sup> (Novartis Europharma Ltd) – капсули по 150 и 200 mg (ор. По 28, 112 и 120 бр.). ▲ Селективен Vcr/Abl протеинкиназен инхибитор.

**Показания:** Новодиагностицирана (положителна за Филадельфийска хромозома) хронична миелогенна левкемия. В ниски ДД се изпитва за лечение на паркинсонова болест, алцхаймерова деменция и хънтигтонова хорей.

**Приложение:** Според ЕМА при хронична миелогенна левкемия нилотиниб се назначава орално два пъти на ден през 12 h в доза 400 mg. Приема се на гладно 2 h преди и 1 h след хранене. ДД се намалява при чернодробно увреждане.

**Нежелани реакции:** Обриви, сърбеж, гадене, повръщане, диария, запек, хиперацитидет, метеоризъм, безапетитие, отпадналост, нарушения в съня, нощно потене, мускулни крампи, спиналгия, косталгия, атралгия, миалгия, алопеция, ксеродерма, изтръпване и парене на ръцете и краката.

#### NINTEDANIB – INN (АТС код: L01XE31)

● **Ofev**<sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim International GmbH) – капсули по 100 и 150 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Vargatef**<sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim International GmbH) – капсули по 100 и 150 mg (оп. по 10 и 60 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▲ Нинтеданиб блокира тирозин киназите, представени в рецепторите на редица растежни фактори (VEGF, FGF, PDGF) в клетките на белия дроб, където тези ензими активират процеси, свързани с образуване на фиброзна тъкан и развитие на идиопатична белодробна фиброза (IPF).

**Показания:** (1) Възрастни пациенти с IPF. (2) В комбинация с доцетаксел nintedanib се прилага на възрастни пациенти за лечение на локално напреднал, метастатичен или локално рекурентен НДРБД след проведена терапия от първа линия.

**Приложение:** (1) При пациенти с IPF nintedanib се прилага в доз 100 или 150 mg/12 h. Продуктът се приема по време на хранене. (2) При пациенти с НДРБД препоръчаната доза nintedanib е 200 mg/12 h от ден 2 до ден 21 в 21-дневни терапевтични цикли. Nintedanib не трябва да се приема в същия ден (ден 1), в който се инфузира доцетаксел. След прекратяване приложението на доцетаксел терапията с nintedanib може да продължи толкова дълго, колкото клиничната полза позволява или до проява на неприемла токсичност.

**Нежелани реакции:** Фебрилна неутропения, абсцеси, анорексия, електролитен дисбаланс, периферна невропатия, кръвотечения, гадене, повръщане, диария, боли в корема, аминотрансферазна елевация, стоматит, обрив, дехидратация, хипертензия, ВТЕ, хипербилирубинемия. В много случаи чрез използване на по-ниска доза (2 x 100 mg) НЛР значително отслабват, но ако това не се получи, терапията с препарата се прекратява. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

#### OSIMERTINIB – INN (АТС код: L01XE35)

● **Tagrisso**<sup>®</sup> (AstraZeneca AB) – филмирани таблетки по 40 и 80 mg (оп. по 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Osimertinib е ТКИ, който блокира необратимо рецепторите на EGF, вкл. при наличие на ТКИ-резистентна треонин 790 мутация (T790M).

**Показания:** За лечение на възрастни с локално авансирал или метастатичен НДРБД, положителен за мутация T790M в рецепторите на EGF.

**Приложение:** Препоръчаната ДД е 80 mg озимертиниб в 1 орален прием. При необходимост ДД може да се намали на 40 mg.

**Нежелани реакции:** Левкопения (в 67% от случаите), неутропения (33%), тромбоцитопения (1.2%), интерстициални белодробни заболявания, пневмонит, диария, стоматит, обриви, ксеродерма, паронихия, сърбеж. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта; фитопродукти, съдържащи екстракти от *H. perforatum*.

#### PALBOSICLIB – INN (АТС код: L01XE33)

● **Ibrance**<sup>®</sup> (Pfizer Ltd) – капсули по 75, 100 и 125 mg (оп. по 21 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Палбосиклиб е високо селективен и обратим инхибитор на CDK 4 и 6, които участват в множество сигнални пътища, стимулиращи клетъчната пролиферация.

**Показания:** За лечение на положителен за хормонален рецептор и отрицателен за HER2 локално авансирал или метастатичен РМЖ в комбинация с ароматазен инхибитор (летрозол) или с фулвестрант (антиестроген) при пациентки, на които е провеждана предходна ендокринна терапия. При пре- или перименипаузални жени ендокринната терапия трябва да се комбинира с агонист на LHRH.

**Приложение:** (1) Препоръчителната ДД палбосиклиб е 125 mg в един орален прием с основното хранене в курсове с продължителност 21 дни. Лечебните курсове се повтарят през интервали от 7 дни докато пациентките имат клинична полза или до проява на неприемлива токсичност. (2) Ако палбосиклиб се прилага едновременно с летрозол, препоръчителната орална ДД на последния е 2,5 mg през всички дни на целия 28-дневен цикъл. (3) Ако палбосиклиб се прилага в комбинация с антиестрогена фулвестрант, същият трябва да се инжектира мускулно в доза 500 mg отначало на ден 1, 15 и 29 и след това в същата доза през интервали от 30 дни.

**Нежелани реакции:** Левкопения, неутропения, анемия, тромбоцитопения, инфекции, намален аптит, дисгеузия, замъглено зрение, сухо око, стоматит, гадене, повръщане, диария, обрив, алопеция, астения, пирексия, елевация на серумните трансминази. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

#### PAZOPANIB – INN (АТС код: L01XE11)

● **Votrient®** (Glaxo Smith Ltd) – филмирани таблетки 400 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ▲ Пазопаниб е мощен орален ТКИ на рецепторите 1-, 2- и 3- на VEGFR, на рецепторите алфа- и бета- на произхождащия от тромбоцитите растежен фактор (PDGFR) и рецептора на фактора на стволовите клетки. Пазопаниб потиска ангиогенезата.

**Показания:** Лечение на първа линия на напреднал БКК у възрастни и при пациенти, които са получили предшествашо лечение с цитокини; сарком на меките тъкани у възрастни, получили предшестваша ХТ за метастатично заболяване или, които са прогресирали до 12 мес. след неoadювантна терапия.

**Приложение:** Препоръчаната доза за лечение на БКК и сарком на меките тъкани е 800 mg. Пазопаниб се приема 1 h преди и 2 h след хранене. Таблетките се поглъщат цели. За да се овладеят НЛР е нужно да се прави корекция на ДД стъпаловидно с 200 mg в зависимост от индивидуалната поносимост. МДД е 800 mg. Не се налага корекция на ДД пазопаниб при КК над 30 ml/min. При пациенти с повишен серумен билирубин над от 1.5 до 3 пъти в сравнение с нормата, независимо от стойностите на АЛАТ, се препоръчва намаляване на ДД от 200 mg.

**Нежелани реакции** с честота под 1%: преходен стенокарден пристъп, ИМИ, ОМИ, лявокамерна дисфункция, удължаване на QT интервала; СЧ перфорация и фистула; белодробен, СЧ и мозъчен кръвоизлив; венозна тромбоемболия, пневмоторакс.

#### REGORAFENIB – INN (АТС код: L01XE21)

● **Stivarga®** (Bayer Pharma AG) – филм-таблетки 40 mg (оп. по 28 и 56 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Regorafenib блокира множествените протеинкинази, вкл. участващите в туморната ангиогенеза и онкогенеза.

**Показания:** Възрастни пациенти с метастатичен КПК, които преди това са третирани с комбинация от флуоропириндин, анти-VEFF и анти-EGFR продукт; неоперабилни или метастатични стромални СЧ тумори, които са прогресирали или пациентите са показали непоносимост от предишна терапия с иматиниб и сунитиниб.

**Приложение:** Препоръчаната ДД е 160 mg в един орален прием. Терапевтичните цикли продължават 21 дни. Те се повтарят през паузи от 7 дни. Най-ниската препоръчвана ДД е 80 mg.

**Нежелани реакции:** Тромбоцитопения, анемия, левкопения, инфекции, сквамозен клетъчен кожен карцином, хипотиреоидизъм, отслабване на апетита, хипокалиемия, хипофосфатемия, хипокалциемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия, миокардна исхемия, хипертензивни кризи, хеморагии, главоболие, тремор, стоматит, диария, повръщане, ксеростомия, гастроентерит, хипербихирубинемия, аминотрансферазна елевация, обриви, увреждане на ноктите, ксерозис, токсична епидермална некролиза, erythema multiforme, ексофолиативен обрив, алопеция. **Противопоказания:** Свързана чувствителност към продукта.

#### RUXOLITINIB – INN (АТС код: L01XE18)

● **Jakavi®** (Novartis Europharm Ltd) – таблетки по 5, 10, 15 и 20 mg (оп. по 14, 56 и 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Руксолитиниб е селективен инхибитор на Janus-свързаните кинази (JAKs), които медиат сигналните пътища на група цитокини и растежни фактори с важна роля в хемопоеичните и имунните функции.

**Показания:** Възрастни с хронична *идиопатична миелофиброза или polycythemia vera.*

**Приложение:** При *миелофиброза* препоръчителната начална орална доза е 15 mg два пъти на ден при пациенти с тромбоцити от 100 000 до 200 000/mm<sup>3</sup> и 20 mg два пъти дневно при тромбоцити > 200 000/mm<sup>3</sup>. МДД е 25 mg два пъти на ден. Препоръчителната начална орална доза руксолитиниб при пациенти с *polycythemia vera* е 10 mg два пъти на ден.

**Предупреждения и предпазни мерки:** При пациенти с тромбоцити от 50 000 до 100 000/mm<sup>3</sup> се препоръчва терапията да стартира с 5 mg руксолитиниб два пъти на ден. При КК < 30 ml/min ДД се понижава с 50%. При комедикация със силни инхибитори на СYP3A4 или с флуконазол ДД се понижава с 50%. В случай на развитие на herpes zoster инфекция, трябва да се започне възможно най-рано адекватна терапия. Затова пациентите следва да бъдат информирани за ранните симптоми на това заболяване.

**Нежелани реакции:** Herpes zoster, туберкулоза, уроинфекции, тромбоцитопения, неутропения, анемия, кървене (интракраниално, стомашно-чревно), влошаване на липидния статус, главоболие, замаяност, повишаване нивата на трансминазите, хипертензия. **Противопоказания:** Свързана чувствителност към руксолитиниб, бременност, лактация.

#### SORAFENIB – INN (АТС код: L01XE05)

● **Nexavar® 200** (Bayer Healthcare AG) – филмирани таблетки 200 mg (оп. 30 бр.). ▲ Сорафениб е *мултикиназен инхибитор с антипролиферативни и антиангиогенни свойства.*

**Показания:** Пациенти с авансирал БКК, лекувани без успех с алфа-интерферон или IL-2, респ. пациенти, неподходящи за тази терапия.

**Приложение:** Препоръчаната начална доза е 400 mg два пъти на ден. Препаратът се приема на гладно или с храна с ниско или умерено мазнинно съдържание. Таблетките се приемат 1 h преди или 2 h след хранене с чаша вода. Терапията продължава докато се получи клиничен ефект или се появи неприемлива токсичност. Не е нужна корекция на ДД при пациенти с лека до умерена БН (КК > 30 ml/min) или ЧН.

**Нежелани реакции:** Диария, обриви, алопеция, отпадналост, остър коронарен синдром, хипертонични кризи, СЧ перфорация, медикаментозен хепатит, хеморагии.

#### TRAMETINIB – INN (АТС код: L01XE25)

● **Mekinist®** (Novartis Europharm Ltd) – филирани таблетки 0.5 mg (оп. по 7 и 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Траметиниб е обратим, високоселективен алостеричен инхибитор на митоген-актираните сигнални регулаторни кинази 1 и 2. Той инхибира растежа на BRAF V600 мутантните меланомни клетки.

**Показания:** Моно или комбинирана с dabrafenib\* терапия при *възрастни* с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутации. Монотерапията с траметиниб е била нефективна при пациенти, показали прогрес на тумора при предходна BRAF инхибиторна терапия.

**Приложение:** Препоръчаната ДД траметиниб при моно или комбинирана терапия е 2 mg в един орален прием 1 h преди или 2 h след хранене. При поява на сериозни НЛР (напр. кожни обриви) ДД може да бъде намалена или терапията прекъсната. При комбинирана терапия dabrafenib\* се приема в доза 150 mg два пъти на ден.

**Нежелани реакции:** Анемия, дехидратация, замъглен визус, периорбитален оток, хориоретинопатия, папиларен едем, лява вентрикулна дисфункция, СН, хеморагии, хипертензия, кашлица, гадене, повръщане, СЧ дискомфорт, ксеростомия, стоматит, кожни обриви (с честота  $\geq 20\%$ ), еритем, отпадналост, периферни отоци, фебрилитет, мукозити, фоликулит, целулит, повишение на аминотрансферазите и КФК. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта.

#### VANDETANIB – INN (АТС код: L01XE12)

● **Caprelsa®** (AstraZeneca) – филмирани таблетки по 100 и 300 mg. *Продуктът е разрешен от ЕМА с изискване за допълнително наблюдение.* ▲ Вандетаниб е ТКИ, който блокира VEGF рецепторите в туморните клетки и потиска ангиогенезата. Вандетаниб блокира също RET рецепторите, свързани с растежа на медуларния тиреоиден карцином, произвеждащ калцитонин.

**Показания:** Агресивен неоперабилен медуларен карцином на щитовидната жлеза.

**Приложение:** Препоръчаната ДД за *възрастни* е 300 mg в един орален прием. При проблеми с гълтането, пациентът следва предварително да разтопи таблетката, без да я разтрошава, в чаша с вода (но не и с други течности) в продължение на 10 min. По време на терапията се мониторира ЕКГ и ако QTc интервала достигне 500 msec, лечението трябва да се прекрати. Терапевтичната ефективност на препаратите може да е по-ниска при болни с мутация на ген, наречен "re-arranged during transfection" (RET). Затова преди нейното стартиране се тестира RET мутационния статус на болния. При по-леки НЛР ДД може да се намали на 100 или 200 mg. При КК  $\geq 30$  ml/min терапията започва с ДД 200 mg.

**Нежелани реакции:** Диария, обрив, гадене, повишено артериално налягане, главоболие.

#### VEMURAFENIB – INN (АТС код: L01XE15)

● **Zelboraf®** (Roche Registration Ltd) – филм-таблетки 240 mg (оп. ). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Вемурафениб е инхибитор на BRAF серин-треониновата киназа.

**Показания:** За лечение на *възрастни* пациенти с BRAF V600 мутационно позитивен неоперабилен или метастатичен меланом.

**Приложение:** 960 mg (4 таблетки) два пъти на ден, със или без храна (приемането на празен стомах трябва да се избягва). Лечението продължава до прогресия на заболяването или проява на неприемлива токсичност.

**Нежелани реакции:** Безапетитие, дисгеузия, себорейна кератоза, кожен папилом, безапетитие, кашлица, диария, повръщане, запек, артралгия, миалгия, спиналгия, отпадналост, периферни отоци, хипернилурубинемия, аминотрансферазна елевация, панкреатит, васкулит, токсична епидермална некролиза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

### **L01XX** Други антинеопластични лекарства

#### AFLIBERCEPT – INN (АТС код: L01XX44)

● **Zaltrap®** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – стъклени флакони, съдържащи афлиберцепт под форма на концентрат за инфузионен разтвор съответно 100 mg/4 ml (оп. 3 бр.) и 200 mg/8 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Афлиберцепт блокира VEGF-рецепторите и инхибира ангиогенезата в туморните тъкани.

**Показания:** В комбинация FOLFIRI афлиберцепт се прилага при *възрастни* пациенти с метастатичен КРК, показал резистентност или прогресирал след оксиплатин-съдържаща ХТ.

**Приложение:** (1) Препоръчаната доза афлиберцепт е 4 mg/kg i.v. инфузионно в продължение на 1 h, последвана от ХТ с комбинацията FOLFIRI. Това е един лечебен цикъл, който се повтаря през интервали от 14 дни. (2) FOLFIRI терапията се провежда последователно следния ред: а) 90-минутна i.v. инфузия на иринотекан в доза 180 mg/m<sup>2</sup>; б) 120-минутна i.v. инфузия на d,l-фолинова киселина в доза 400 mg/m<sup>2</sup> същия ден; в) bolus i.v. 5-FU в доза 400 mg/m<sup>2</sup>; г) 48-часова i.v. инфузия на 5-FU в доза 2400 mg/m<sup>2</sup>.

**Нежелани реакции:** Неутропения, левлопения, тромбоцитопения, уроинфекции, назофарингит, безапетитие, алергични прояви, фебрилите, дехидратация, главоболие, хипертензия, хеморагии, артериален и/или ВТЕ, ринорея, диария, стоматит, болки в корема, ректални кръвотечения, прокталгия, зъбни болки, СЧ перфорация, аминотрансфераза елевация, кожна хиперпигментация, забавено зарастване на оперативната рана, протеинурия, хиперкреатинемия, астения. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта и/или някой от препаратите на комбинацията FOLFIRI.

#### ANAGRELIDE – INN (АТС код: L01XX35)

● **Thromboreductin**<sup>®</sup> (AOP Orphan Pharmaceuticals AG) – капсули 0,5 mg (оп. по 42 и 100 бр.). ● **Xagrid**<sup>®</sup> (Shire Pharmaceutical Contacts Ltds) – капсули 0,5 mg (оп. 100 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Анагрелид намалява дозозависимо броя на тромбоцитите по неизяснен механизъм.

**Показания:** Есенциална тромбоцитемия.

**Приложение:** Лечението започва с 0,5 mg/24 h първата седмица. ДД трябва да бъде увеличавана постепенно с 0,5 mg през интервал от 7 дни до постигане на желаните терапевтичен ефект. В повечето случаи терапевтичен отговор се наблюдава в рамките на две седмици при прилагане на препарата в доза от 1 до 3 mg дневно. ДД трябва да се раздели на 2 орални приема през 12 h или 3 приема през 8 h. МДД анагрелид е 5 mg. Терапевтичният отговор следва да се контролира периодично. В началото на лечението броят на тромбоцитите се проверява през 7 дни до нормализиране на тромбоцитите или намаляването им с 50%. След това броят на тромбоцитите трябва да се проверява периодично. Терапията е продължителна. С внимание трябва да се подхожда при наличие на ССЗ.

**Нежелани реакции:** Главоболие, сърцебиене, диария, отоци, отпадналост, гадене, коремни болки, световъртеж, диспнея, метеоризъм, повръщане, фебрилитет, обриви, анорексия, болка в гръдния кош, тахикардия, фарингит, кашлица, грипоподобни симптоми, дехидратация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към анагрелид, тежка чернодробна недостатъчност (група С по класификацията на Child-Pug), тежка БН (КК <30 ml/min), тежко ССЗ, бременност, кърмене.

#### ASPARAGINASE – INN (АТС код: L01XX02)

● **Kidrolase**<sup>®</sup> (Eusa Pharma S.A.S.) – прах 10 000 U за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон с вместимост 7 ml (оп. 10 бр.). ● **Spectrila**<sup>®</sup> (Medac GmbH) – прах 10 000 U за приготвяне на инжекционен разтвор в стъклен флакон с плюс разтворител 4 ml (оп. по 1 и 10 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* Съхраняват се в хладилник при температура от 2 до 8 °C. ▲ Получава се от различни щамове на *E. coli*. Ограничава постъпването на аспарагин в туморните клетки, необходим за синтеза на ДНК.

**Показания:** ОЛЛ, лимфо- и ретикулосарком в комбинация с други антинеопластични средства.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Преди започване на терапията се прави *интрадермална проба* за чувствителност (10 UI/0,1 ml дестилирана вода). Болният се наблюдава 3 h. При диаметър на образуваната папула до 10 mm пробата е отрицателна. Препаратът се въвежда *бавно венозно или инфузионно всеки ден или през ден*. При венозно прилагане ЕД се разтваря в 20 до 40 ml стерилен физиологичен разтвор. При капкова инфузия, продължаваща 30 до 40 min, ЕД аспарагиназа се разтваря в 200 до 250 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. ЕД за деца и възрастни варира от 50 до 300 UI/kg. Един лечебен курс продължава 2 до 4 седмици. *Курсовата доза* аспарагиназа за деца от 3 до 7 г. е от 70 000 до 80 000 U, от 10 до 15 г. – от 120 000 до 150 000 U, а за възрастни е от 300 000 до 400 000 U.

**Нежелани реакции:** Повдигане, повръщане, втрисане, обриви, главоболие, понижаване серумното ниво на фибриногена, склонност към хеморагии. **Противопоказания:** Бременност, заболяване на панкреаса, бъбреците, черния дроб, ЦНС. При серумни нива на протромбина под 60% и на фибриногена под 300 mg% лечението се прекратява.

#### BORTEZOMIB – INN (АТС код: L01XX32)

● **Bortega**<sup>®</sup> (Heaton k.s.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Hospira**<sup>®</sup> (Hospira UK Ltd.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Sandoz**<sup>®</sup> (Sandoz d.d.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1, 3, 5 и 10 бр.). ● **Bortezomib SUN**<sup>®</sup> (SUN Pharmaceutical Industries B.V.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Syntho**<sup>®</sup> (Syntho BV) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Tchaikapharma**<sup>®</sup> (Чайкафарма АД) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон (оп. 1 бр.). ● **Bortezomib Teva**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Velcade**<sup>™</sup> (Johnson & Johnson D.O.O.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Vortemyel**<sup>™</sup> (Alvogon IPCo S. àr.l.) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон във флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.). ● **Zegomib**<sup>®</sup> (Egis Pharmaceuticals PLC) – прах 3,5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор за интравенозно и за подкожно приложение в стъклен флакон с обем 10 ml (оп. 1 бр.); прах 1 mg за приготвяне на инжекционен разтвор *само за интравенозно приложение* в стъклен флакон с обем 6 ml (оп. 1 бр.). ▲ Бортезомид е дипептид, производно на бороновата киселина. Той блокира специфично и обратимо само химотрипсин-подобната активност на 20S протеазомата и прекъсва митоген-зависимите сигнални пътища, чрез което се потиска туморния растеж и/или апоптоза.

**Показания:** (1) Като монотерапия или в комбинация с пегилиран липозомален доксорубицин, респ. дексаметазон за лечение на *прогресиращ мултиплен миелом при възрастни*, които са получили поне един вид предиша ХТ и вече са били подложени на трансплантация на хемопоеични стволови клетки (или са неподходящи за последната). (2) В комбинация с мелфалан и преднизон за лечение на *възрастни с нелекуван мултиплен миелом*, които са неподходящи а високодозова ХТ с трансплантация на хемопоеични стволови клетки. (3) В комбинация с дексаметазон или с дексаметазон и талидомид за *индукционна ХТ на възрастни с нелекуван мултиплен миелом*, които са неподходящи за високодозова терапия с трансплантация на хемопоеични стволови клетки. (4) В комбинация с ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин и преднизон за ХТ на *нелекуван мантелноклетъчен лимфом при възрастни*, които са неподходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

**Приложение:** При боравене с препарата се препоръчва използването на ръкавици и очила. След разтваряне на субстанцията от 3.5 mg, съдържаща се в 1 флакон с 3.5 ml физиологичен разтвор, се получава разтвор с концентрация 1 mg/ml. Разтварянето се извършва за по-малко от 120 s. Полученият инжекционен разтвор е бистър и безцветен. Преди инжектиране той трябва да бъде визуално прегледан и ако се наблюдава някаква промяна в цвета или видими частици в него, той е негоден за употреба. След разтваряне бортезомид се въвежда болусно венозно (за 3 до 5 s) през периферен или централен венозен катетър, което се последва от промиване с физиологичен разтвор. Препоръчителната начална доза бортезомид е 1,3 mg/m<sup>2</sup> т.м. два пъти седмично в продължение на 14 дни ( в дните 1, 4, 8 и 11), последвана от 10-дневна пауза (дни от 12-ти до 21-ви вкл.); описаният 3-седмичен период се счита за лечебен цикъл. Между две последователни дози бортезомид трябва да изминат поне 72 h. Препоръчва се на пациенти с потвърден пълен отговор да проведат два допълнителни лечебни цикъла. На пациенти, при които не е постигната пълна ремисия, се препоръчват общо 8 терапевтични цикъла. Лечението с бортезомид трябва да бъде прекратено при проява на всяка нехематологична токсичност от 3-та степен или всяка хематологична токсичност от 4-та степен, с изключение на невропатия. След отзвучаване на симптомите на токсичност лечението се възобновява с доза, намалена с 25% в сравнение с първоначалната.

**Нежелани реакции:** Herpes zoster, варицела, пневмония, бронхит, синусит, назофарингит, кандидоза, дихателни и уроинфекции; тромбоцитопения, анемия, неутропения, левко- и лимфопения, лимфоаденопатия, неутропения; намален апетит, дехидратация, хипогликемия, хипокалиемия, хиперкалциемия, хиперурикемия, хипонатриемия, хипомагнезиемия, хипофосфатемия, хакексия, дефицит на цианкобаламин; некоординирана секреция на антидиуретичен хормон; безсъние, тревожност, объркване, депресия, безпокойство, промени в настроението, раздразнителност, халюцинации; периферна невропатия, главоболие, замаяване, световъртеж, полиневропатия, тремор, хипоестезия, замъглено зрение, болки в очите, конюнктивит, фотофобия, световъртеж, шум в ушите, увреден слух; тахикардия, аритмия, сърцебиене, синусова тахикардия, застойна СН, предсърдни фибрилации, белодробен оток, стенокардия, AV блок, кардиогенен шок, ортостатична хипотензия, флебит, екхимози, петехии, мозъчен кръвоизлив, васкулит, варици; диспнея, епистаксис, кашлица, ринорея, хрипове, хипоксия, ринит, астма; гадене, повръщане, констипация, абдоминална болка, метеоризъм, хълцане, афти, стоматит, ксеростомия; параличен илеус, СЧ кръвоизливи, ГЕРБ, хематемеза, кървене на венците, хепатит; кожни обриви, сърбеж, еритем, периорбитален оток, уртикария, екзема, нощни изпотявания, дерматит; миалгия, болки в крайниците и челюстта; дизурия, хематурия, протеинурия, често уриниране, БН, задръжка на урина, retentio urinae. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, тежко УЧФ.

#### **CARFILZOMIB – INN** (АТС код: L01XX45)

● **Kyprolis®** (Amgen Europe B.V.) – прах 60 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакон с обем 50 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Карфилзомиб е протеозомен инхибитор.

**Показания:** Carfilzomib в комбинация с lenalidomid и dexamethasone е показан за лечение на множествен миелом при възрастни, получили най-малко една предшестваща терапия.

**Приложение:** Карфилзомиб се въвежда под форма на i.v. инфузия в 4-седмични цикли, съответно на ден 1, 2, 8, 9, 15 и 16. Започва се с ДД 20 mg/m<sup>2</sup> т.п. МДД е 20 mg/m<sup>2</sup> т.п. Всяка инфузия продължава 10 min. При необходимост ДД може да се намали или терапията да спре, ако заболяването се влоши или се провят тежки НЛР. При клинични изпитвания продуктът е прилаган в комбинация с lenalidomid и dexamethasone в продължение на 18 цикъла. Карфилзомиб се разтваря ex tempore с физиологичен разтвор или 5% глюкоза, като концентрацията на инфузионния разтвор е 2 mg/ml. Приготвеният инфузионен разтвор може да се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C в продължение на 24 h, а при стайна температура ≤ 25 °C 4 h.

**Нежелани реакции:** Анемия, умора, диария, тромбоцитопения, гадене, фебрилитет, диспнея, респираторни инфекции, кашлица, периферен оток по глезените и стъпалата, хипертензия, хепатотоксичност, нефротоксичност, тромбоцитопения, нарушения в коагулацията. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

#### **ERIBULIN – INN** (АТС код: L01XX41)

● **Halaven®** (Pharma Swiss Bulgaria) – инжекционен разтвор 1 mg/2 ml в ампули (оп. 3 бр.). Представява *нетаксанов микротубулен агент*.

**Показания:** Halaven е първата и единствена ХТ с доказано подобряване на общата преживяемост с 2.7 мес. на пациентки с интензивна предхождаща терапия на метастазирал РМЖ в сравнение с настоящите терапевтични стандарти.

**Приложение:** Прилага се венозно за 2 до 5 min в доза 1.4 mg/m<sup>2</sup> в ден 1-ви и ден 8-ми в 21-дневни цикли. Приложението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

**Нежелани реакции:** Неутропения, анемия, астения, периферна невропатия, алоpecia, гадене, констипация.

#### **HYDROXYCARBAMIDE – INN** (АТС код: L01XX05)

● **Hydrea®** (Bristol-Mayers Squibb Kft.) – капсули 500 mg (оп. 100 бр.). ▲ Антиметаболит на уреята. Образува хелатни комплекси с железните йони и блокира ензима рибонуклеотиддифосфат редуктаза. Притежава *противотуморна и имуносупресивна активност*.

**Показания:** Хронична миелогенна левкемия, остра нелимфоцитна левкемия; в комбинация с лъчетерапия се използва при метастатичен и иноперабилен карцином на яйчниците, първични плоскоклетъчни (епидермални) карциноми на главата и шията (без устата) и карцином на collum uteri; melanoma; lupus erythematosus.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L2.

**Приложение:** Ако пациентът не може да погълне капсулата, нейното съдържание може да се изпразни в чаша с вода и да се изпие. ① За лечение на *резистентна хронична миелогенна левкемия и меланом* хидроксикарбамид се приема в доза 80 mg/kg всеки трети ден или в доза от 20 до 30 mg/kg 1 път на ден. ② *Едновременно прилагане на хидроксикарбамид с лъчетерапия* при първични плоскоклетъчни (епидермални) карциноми на главата и шията (без устата) и карцином на collum uteri. Хидроксикарбамид се приема всеки трети ден в доза 80 mg/kg. Приложението на хидроксикарбамид стартира най-малко 7 дни преди началото на облъчването, продължава по време на облъчването и след него за неопределен период. Пациентът се следи внимателно за поява на необичайна токсичност.

**Нежелани реакции:** Левкопения, тромбоцитопения, гадене, повръщане, диария, *стоматит*, хиперурикемия.

#### IDEALIZIB – INN (АТС код: L01XX47)

● **Zydelig**® (Gilead Sciences International Ltd) – филмирани таблетки по 100 и 150 mg (оп. по 60 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Иделализиб индуцира апоптоза и инхибира пролиферацията в клетъчни линии, произлизащи от малигнени В-клетки.

**Показания:** (1) В комбинация с ритуксимаб за лечение на *възрастни* пациенти с ХЛЛ: а) ако са били подложени поне на една предходна терапия; б) като лечение на първи избор при наличие на делеция 17p или TP53 мутация при болни, неподходящи за химио-/имунотерапия. (2) Като монотерапия за лечение на *възрастни* с фоликуларен лимфом, рефрактерен към две предишни терапевтични линии.

**Приложение:** ДД идеализиб е 300 mg, разделена на два еднакви приема. Терапията продължава до прогресия на заболяването или развитие на неприемлива токсичност. В случай, че пациентът пропусне да приеме препарата в първите 6 h, той следва да стори това възможно най-скоро. Лечение то трябва да се прекрати, ако серумните концентрации на аминотрансферазите се повишат повече от 5 пъти ULN и да се възобнови, но с доза 100 mg 2 пъти на ден, когато тези стойности достигнат  $3 \leq$  ULN. Към по-ниска ДД (200 mg) се преминава също при нежелани събития от 3 или 4 степен (диария/колит, пневмонит, обриви, неутропения).

**Нежелани реакции:** Неутропения, пневмонит, диария/килит, обриви, пирексия, хипертриглицеридемия, аминотрансферазна елевация. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към някоя от съставките на продукта, бременност, кърмене.

#### IRINOTECAN – INN (АТС код: L01XX19)

● **Campto**® (Pfizer Enterprises SARL) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml във флакони по 2, 5 и 15 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Egitecan**® (Egis Pharmaceuticals PLC) – концентрат за i.v. инфузия 40 mg/2 ml в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.).  
● **Irinocol**® (Egis Pharmaceuticals PLC) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan Accord**® (Accord Healthcare Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml във флакон от 2, 5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan Actavis**® (Активис ЕАД) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 5, 20 и 30 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan CSC**® (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan Ebewe**® (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5, 7.5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan Hospira**® (Hospira UK Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5 и 25 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan Kabi**® (Fresenius Kabi Oncology PLC) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2, 5, 15 и 25 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan Polpharma**® (Pharmaceuticals Work Polpharma SA) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinotecan Strides**® (Strides Arcolab International Ltd) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Irinto**® („Чайкафарма“ АД) – концентрат за i.v. инфузия 20 mg/ml в стъклени флакони по 2 и 5 ml (оп. по 1 бр.).  
● **Neotvan**® (MC Фарма АД) – концентрат за i.v. инфузия 40 mg/2 ml и 100 mg/5 ml в стъклени флакони (оп. по 1 бр.).  
● **Onivyde**® (Baxalta Innovations GmbH) – концентрат за i.v. инфузия 5 mg/ml във флакон от 10 ml (оп. 1 бр.). ▲ Иринотекан е полусинтетичен дериват на камптотедин, който е изолиран от растението *Camptotheca acuminata*. Той действа като специфичен инхибитор на ДНК топоизомераза I. Обсъжда се като *предлекарство*, защото в повечето тъкани и особено в раковите иринотекан се хидролизира бързо от карбоксилестеразите до SN-38 – *метаболит с 1000 пъти по-силна блокираща активност по отношение на топоизомераза I* от родителското съединение.

**Показания:** Метастатичен КРК в комбинация с 5-FU и калциев фолинат като първа или втора линия на лечение, самостоятелно приложение при някои пациенти (обикновено след редуване на посочените първа и втора линия), изпълнение на схемата IFL, също с 5-FU и калциев фолинат, но в 1 ден, а не в 48 h, като втори и следващи линии при рак на стомаха, вкл. „спасителни“. В България няма регистрация, но в САЩ има регистрация и за някои мозъчни тумори в комбинация с други лекарства, като лечение от II ред след неуспех на комбинирана ХТ с 5-FU и фолиева киселина.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** ① При монотерапия за лекувани преди това пациенти препоръчваната доза иринотекан е 350 mg/m<sup>2</sup>/21 дни, приложена под форма на венозна инфузия с продължителност от 30 до 90 min. ② При комбинирана ХТ с 5-FU и фолиева киселина препоръчваната доза иринотекан е 180 mg/m<sup>2</sup>/14 дни.

**Нежелани реакции:** Гадене и повръщане се наблюдават през първия ден или 24 h след инжектирането и изискват антиеметична профилактика; абдоминални болки, хрема, сълзотечение, изпотяване; дозоограничаваща диария; дозоограничаваща *неутропения*, *водеща до* фебрилитет и инфекциозни усложнения; сравнително рядко – анемия и тромбоцитопения. **Противопоказания:** Хронични възпалителни заболявания на СЧТ, илеус, свръхчувствителност към препарата.

#### IXAZOMIB CITRATE – INN (АТС код: L01XX50)

● **Ninlaro**® (Takeda Pharma A/S) – капсули от 2.3, 3 и 4 mg (оп. по 3 бр.). Всяка капсула съдържа иксазомиб цитрат. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ Иксазомиб цитрат е *предлекарство*, което се



хидролизира бързо до фармакологично активния си метаболит иксазомиб. Има ССП 99% и терминален полуживот 9,5 дни. ▲ Иксазомиб се свързва селективно и инхибира химотрипсин-подобната форма на бета-субединицата на 20S протеозомата. Той действа токсично спрямо миеломни клетки от пациенти с рецидив след много предходни терапии, вкл. проведени с бортезомиб, ленолидомид и дексаметазон. В условия *in vitro* иксазомиб действа на клетъчни типове, намиращи се в костно-мозъчна среда, вкл. ендотелни клетки, остеокласти и остеобласти. Комбинацията иксазомиб и ленолидомид показва синергичен цитотоксичен ефект при клетъчни линии на мултиплен миелом.

**Показания:** В комбинация с препаратите ленолидомид и дексаметазон иксазомиб се прилага при *мултиплен миелом* у *възрастни*, ако те са получили поне едно предходно лечение.

**Приложение:** (1) Препоръчителната начална доза иксазомиб е 4 mg p.o. 1 h преди или 2 h след хранене един път седмично, приет на ден 1, 8 и 21 от 28-дневен терапевтичен цикъл. (2) Препоръчителната начална доза ленолидомид е 25 mg, прилагана ежедневно от ден 1 до 21 от 28-дневен цикъл. (3) Препоръчителната начална доза дексаметазон е 40 mg, прилагана на ден 1, 8, 15 и 22 от 28-дневен цикъл.

**Взаимодействия:** Мощните индуктори на CYP3A (карбамазепин, фенитоин, рифампицин, препарати на жълтия кантарион) отслабват терапевтичния ефект на иксазомиб.

**Предупреждения и предпазни мерки:** Преди всеки нов терапевтичен цикъл абсолютният брой на неутрофилите трябва да е  $\geq 1\ 000\ \text{mm}^3$  и на тромбоцитите  $\geq 75\ 000\ \text{mm}^3$ . Проявите на нехематологична токсичност трябва да са отзвучали до връщане състоянието на болния на изходно ниво или степен  $\leq 1$ . Терапията продължава до прогресия на заболяването или до развитие на неприемлива токсичност. Лечението с иксазомиб за повече от 24 цикъла следва да се базира на оценката за съотношението полза/риск поради недостатъчни клинични изследвания в тази насока. Не се изисква коригиране на дозата на иксазомиб при болни с леко УЧФ или с КК  $\geq 30\ \text{ml/min}$ .

**Нежелани реакции:** Неутропения, тромбоцитопения, инфекции на ГДП, *herpes zoster*, периферни невропатии, диария, гадене, повръщане, понякога запек, обрив, спиналгия, периферни отоци. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене, комедикация с мощни индуктори на CYP3A.

#### OLAPARIB – INN (АТС код: L01XX46)

● **Lynpraza®** (AstraZeneca AB) – капсули 50 mg (оп. по 112 и 448 бр.). ▲ Олапариб блокира действието на човешките полимеразни ензими, които стимулират възстановяването на увредената ДНК както в нормалните, така също и в туморните клетки по време на клетъчното делене. В нормалните клетки обаче съществува алтернативен механизъм за възстановяване на ДНК, който изисква наличие на специфични BRCA протеини, които се продуцират съответно от *BRCA 1 & 2* *тумор-супресорни гени*. В раковите клетки с BRCA мутации този механизъм не функционира правилно и те загиват.

**Показания:** Като монотерапия при възрастни пациентки с налични герминативна и/или соматична мутация в един от двата гена – BRCA1 и BRCA2, и рецидивиращо заболяване като високостепенен серозен епителен карцином на яйчниците, вкл. рак на фалопиевите тръби и първичен перитонеален рак, които са се повлияли напълно или частично от ХТ с платинови координационни комплекси.

**Приложение:** Преди започване на терапията се провежда генетично изследване за наличие на BRCA мутация. Терапията с олапариб започва не по-късно от 8 седмици след приема на последната доза от платин-базираната ХТ. Препоръчителна доза е 200 mg/12 h p.o. При клинични изпитвания пациентките, лекувани с олапариб, са преживели 11.2 мес., а тези, третирани с плацебо – 4.3 мес. С цел намаляване на НЛР лечението може да бъде временно прекъсвано и ДД намалявани. Олапариб се приема най-малко 1 h след хранене, като се препоръчва пациентките да не приемат храна до 2 h след това.

**Нежелани реакции:** Отпадналост, гадене, диария, диспепсия, главоболие, дисгезия (нарушения във вкусовите усещания), отслабване на апетита, замаяност, лимфо- и неутропения, анемия, увеличение обема на еритроцитите, хиперкреатинемия. Жените не трябва да кърмят поне 30 дни след прекратяване на лечението с този продукт.

#### PANOBINOSTAT – INN (АТС код: L01XX42)

● **Farydak®** (Novartis Europharm Ltd) – капсули по 10, 15 и 20 mg mg/ml (оп. по 6, 12 и 24 бр.). ▲ Панобиностат *блокира хистон деацетилазата*, която участва в превключване активността на клетъчни и извънклетъчни гени, свързани с туморния растеж.

**Показания:** В комбинация с бортезомиб и дексаметазон панобиностат е показан при рецидивиращ и/или рефрактерен *мултиплен миелом* у *възрастни*, при които са проведени най-малко две терапевтични схеми с бортезомиб и имуномодулятор.

**Приложение:** Панобиностат се приема орално в доза 20 mg на ден 1, 3, 5, 8, 10 и 12 в 21-дневни цикли. Лечебният курс включва  $\geq 8$  цикла.

**Нежелани реакции** (1 до 10%): Диария, отпадналост, гадене, повръщане, тромбоцитопения, анемия, неутропения.

#### PEGASPARGASE – INN (АТС код: L01XX24)

● **Oncaspar®** (Baxalta Innovations GmbH) – разтвор 3750 U/5 ml във флакон (оп. 1 бр.). Съхранява се в хладник при температура от 2 до 8°C. Не трябва да замръзва. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Pegaspargase представлява *пегилирана L-аспарагиназа*.

**Показания:** Включва се в комбинираната ХТ на ОЛЛ при деца и възрастни.

**Приложение:** (1) Препоръчваната доза pegaspargase за деца с т.п.  $< 0.6\ \text{m}^2$  е 82.5 U (еквивалентно на 0.1 ml)/kg/14 дни. (2) Препоръчваната доза pegaspargase за деца с т.п.  $\geq 0.6\ \text{m}^2$  и възраст  $\leq 21$  г. е 2500 U (еквивалентно на 3.3 ml)/m<sup>2</sup>/14 дни. (3) Препоръчваната доза pegaspargase за възрастни  $> 21$  г. е 2000 U/ m<sup>2</sup>/14 дни. Продуктът се инжектира мускулно или се инфузира венозно. При мускулно инжектиране максималният обем pegaspargase, аплициран на едно и

също място при деца, е 2 ml, а при възрастни е 3 ml. Преди венозна инфузия pegaspargase се разрежда до 100 ml с физиологичен разтвор или 5% глюкоза. Инфузията продължава от 1 до 2 h.

**Нежелани реакции:** Инфекции, сепсис, фебрилна неутропения, анемия, тробози, уртикария, хипергликемия, хипертриглицеридемия, хиперлипидемия, гърчове, хипоксия, болки в корема, панкреатит, диария, повръщане, стоматит, болки в крайниците, аялана и аминотрансферазна елевация, тромбоцитопения. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към pegaspargase, тежко УЧФ; анамнез за венозна тромбоза, хеморагия или панкреатит при предшестваща терапия с L-аспарагиназа.

#### SONIDEGIB – INN (АТС код: L01XX48)

● **Odomzo**<sup>®</sup> (Novartis Europharm Ltd) – капсули 200 mg (оп. по 10 и 30 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Hh- (Hedgehog-) протеините предават информация на ембрионалните клетки, необходима за правилното им развитие. Те формират Hh-сигналия път, който съществува и при възрастни. В патогенезата на базалноклетъчния карцином участва неправилното функциониране на този сигнален път. Сонидиджиб инхибира Hh-сигнализицията и блокира сигналната клетъчна трансдукция.

**Показания:** Възрастни пациенти с локално авансирал базално клетъчен карцином, неподатлив на хирургично или лъчелечение.

**Приложение:** Препоръчваната ДД е 200 mg в един прием 1 h преди или 2 h след хранене по едно и също време на деня. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

**Нежелани реакции** (1 до 10%): Мускулни спазми, загуба на коса, разстройства на вкуса, отпадналост, безапетитие, миалгия, болки в костите, главоболие, диария, сърбеж. Безопасността на сонидиджиб при пациенти под 18 г. не е установена. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, лактация.

#### TALIMOGENE LAHERPAREPVEC – INN (АТС код: L01XX51)

● **Imlygic**<sup>®</sup> (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор в стъклени флакони, съдържащи съответно 10<sup>6</sup> PFL/1 ml и 10<sup>8</sup> PFL/1 ml талимоджин. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Представява онколитичен имунотерпевтичен агент, получен от HSV-1.

**Показания:** Възрастни с неоперабилен меланом с регионални или далечни метастази (стадий IIIB, IIIC и IVM1a) без костно, мозъчно, белодробно или друго висцерално заболяване.

**Приложение:** (1) Imlygic се инжектира интралезийно – вътрекожно, подкожно и/или нодално (ако лезиите са видими, осезаеми или са открити чрез ултразвуково изследване). Общият инжекционен обем при всяко посещение е максимум 4 ml. Препоръчва се терапията да стартира с максимум до 4 ml Imlygic 10<sup>6</sup> (1 million) PFL/1 ml. При следващите посещения може да се прилага Imlygic с концентрация 10<sup>8</sup> (100 millions) PFL/1 ml в сумарна доза максимум до 4 ml. (2) Продуктът се прилага в началото (респ. първа терапевтична визита), 21 дни след това (втора терапевтична визита) и после през интервали от 14 дни в продължение поне на 6 мес. При всяка визита първо се третира най-големите лезии, а останалата част от максимално допустимата доза (4 ml) се инжектира в другите лезии (табл. L5).

Таблица L5. Интралезиен инжекционен обем Imlygic

Дължина лезията	Инжекционен обем
> 5 cm	≥ 4 ml
> 2,5 cm до 5 cm	≥ 2 ml
> 1,5 cm до 2,5 cm	≥ 1 ml
>0,5 cm до 1,5 cm	≥ 0,5 ml
≤ 0,5 cm	≥ 0,1 ml

**Нежелани реакции:** Целулит, орален херпес, орофарингеална болка, инфекции на ГДП, анемия, главоболие, безсъние, замаяност, конфузия, болка в ушите, тахикардия, кашлица, диспнея, тромбоза на дълбоките вени, зачервяване на лицето, хипертензия, витилиго, обриви, контузии, болка по време на процедури, загуба на т.м. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта или някой от неговите ексципиенти (натриев дихидроген фосфат дихидрат, миоинозитол, сорбитол); СПИН.

#### TOPOTECAN – INN (АТС код: L01XX17)

● **Нусамптин**<sup>®</sup> (ГлаксосмитКлайн ЕООД) – капсули по 0,25 и 1 mg (оп. по 10 бр.). ● **Potactasol**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор по 1 и 4 mg в стъклени флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Topotecan Cipla**<sup>®</sup> (Cipla Ltd) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор по 1 и 4 mg в стъклени флакони с вместимост 5 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Topotecan Ebewe**<sup>\*</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – концентрат за инфузионен разтвор 1 mg/1 ml, 3 mg/3 ml и 4 mg/4 ml в стъклени флакони (оп. по 1, 5 и 10 бр.). ● **Topotecan Kabi**<sup>®</sup> (Fresenius Kabi Oncology PLC) – лиофилизиран прах за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор 4 mg в стъклен флакон с вместимост 6 ml (оп. по 1 и 5 бр.). ▼ Топотекан има t<sub>1/2</sub> 3 h и СПП 35%. ▲ Той инхибира топоизомеразата I и предотвратява репликацията и транслокацията на ДНК в S фаза на клетъчния цикъл.

**Показания:** Метастатичен карцином на яйчниците след неуспех на начална или последваща терапия; монотерапия на пациенти с рецидив на ДКРБД, вкл. с мозъчни метастази. Дори пациенти с ДКРБД, на които е провеждано лъчелечение на целия мозък, отговарят на монотерапия с топотекан.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Topotecan се въвежда под форма на 30 min i.v. инфузии. Субстанцията от 1 mg трябва да се разтвори с 1,1 ml вода за инжекции. Тъй като топотекан съдържа 10% компенсаторен обем, разреденият разтвор съдържа 1 mg/ml

субстанция. Необходимо е следващо разреждане до подходящото количество разтвор с 0,9% натриев хлорид или 5% глюкоза за венозна инфузия до получаване на крайна концентрация между 25 и 50 mcg/ml. Преди началото на първият курс с топотекан пациентите трябва да имат изходно ниво на неутрофилите  $\geq 1,5 \cdot 10^9/l$  и брой на тромбоцитите  $\geq 100 \cdot 10^9/l$ . Обикновено се започва с ДД  $1,5 \text{ mg/m}^2$ , като препаратът се влива в същата доза в продължение на 5 последователни дни. През интервали от 21 дни курсовете се повтарят, ако броят на неутрофилите е  $\geq 1 \cdot 10^9/l$ , броят на тромбоцитите е  $\geq 100 \cdot 10^9/l$  и нивото на Hb е  $\geq 9 \text{ g/dl}$  (след кръвопреливане при необходимост). Пациенти с остра форма на неутропения (брой на неутрофилите  $< 0,5 \cdot 10^9/l$ ) за  $\geq 7$  дни или остра форма на неутропения, свързана с висока температура или инфекция, или такива, чието лечение е било отложено поради неутропения, трябва да бъдат лекувани както следва: да им бъде приложена намалена ДД от  $1,25 \text{ mg/m}^2$  на ден (или следващо намаление до  $1,0 \text{ mg/m}^2$  на ден, ако е необходимо) или при следващите курсове за поддържане интензивността на дозата да им бъде направена профилактика с колони-стимулиращ фактор (G-CSF), започваща на 6-ия ден от курса (денят след завършване приложението на torotescan). Ако неутропенията не се повлияе от приложението на G-CSF, ДД трябва да се намали. ДД трябва да се намали по същия начин, ако броят на тромбоцитите се понижи под  $25 \cdot 10^9/l$ . Препоръчаната ДД при КК от 20 до 39 ml/min е  $0,75 \text{ mg/m}^2$ . *Huscaptin* се приема орално един път на 5 дни, като дозата се определя според т.п.

**Нежелани реакции** (в 10% от случаите): Главоболие, обратима алопеция, повръщане, диария, дозоограничаваща миелосупресия.

## L02 ENDOCRINNA TERAPIA NA NEOPLASTICHNITE ZABOLYAVANIA

### L02A Хормони и сродни лекарства

☞ Някои от туморите на ендометриума, млечната и простатната жлеза са хормоночувствителни. Най-често клетките на тези тумори имат естрогенни, гестагенни или андрогенни рецептори. В такива случаи хормоноактивните средства потискат *туморния растеж чрез нарушаване на ендокринния баланс* в благоприятна за пациента насока (предимно при напреднали, генерализирани малигноми), което се постига чрез блокиране на туморните хормонални рецептори или чрез потискане биосинтеза на съответните хормони.

### L02AB Прогестогени (прогестини)

**MEDROXYPROGESTERONE ACETATE – INN** (АТС кодове: G03DA02 и L02AB02)

● **Farlutal®** (Pfizer Enterizes SARL) – таблетки 500 mg в стъклен флакон (оп. 30 бр.). ● **Farlutal depot®** (Pfizer Enterizes SARL) – инжекционна суспензия 500 mg/2,5 ml във флакони (оп. 1 бр.). ▲ Медроксипрогестерон инхибира секрецията на гонадотропин от аденохипофизата и предотвратява овулацията.

**Показания:** Палиативна терапия на ендометриален или ренален карцином (особено високодиференцираните хистологично типове); вторична аменорея; маточни кръвотечения, дължащи се на хормонален дисбаланс; за хормонална контрацепция.

**Рискова категория за бременност:** X.

**Приложение:** Назначава се в доза 400–1000mg/7 дни орално или дълбоко мускулно. При *ендометриален карцином* се прилага по 50 mg/7 дни или по 100 mg/14 дни до 6 мес. При *вторична аменорея* препаратът се инжектира мускулно след естрогенна терапия на 15-ия ден от изкуствения цикъл в ЕД 50 mg. За предизвикване на хормонална контрацепция медроксипрогестерон се инжектира мускулно в доза 150 mg/3 мес. или 450 mg/6 мес. Приложението на медроксипрогестерон трябва незабавно да бъде спряно при поява или съмнение на някои от следните симптоми: тромбоемболична компликация, внезапна частична или пълна загуба на зрението, увреждане на ретината, едем на папилата на зрителния нерв, диплопия, мигренозно главоболие или необичайно тежка цефалгия, неконтролируем ЗД и/или АХ, патологично променена чернодробна функция, повтарящи се депресии.

**Взаимодействия:** Аминоглутетимид засилва чернодробния метаболизъм на медроксипрогестерон и може да намали ефекта му.

**Нежелани реакции:** Оток, промени в менструалните кръвотечения, аменорея, анорексия, болка в областта на инжектиране, отпадналост, централни тромбози, паметови смущения, треска, безсъние, промени в цервикалната секреция, увеличаване или намаление на т.м., холестатична жълтеница, тромбоза на тромбоза. **Противопоказания:** Тромбоза на тромбоза, апopleктичен инсулт, белодробна емболия, свръхчувствителност към продукта, клапни нарушения, анамнеза за предсърдно мъждене, ендокардит, СН, атеросклероза, метрорагия с неясен произход, задържан в матката плод (missed abortion), тежка чернодробна дисфункция, постоперативен период, хиперкалциемия у пациенти с костни метастази, тежък ЗД, тежка АХ, бременност, кърмене.

### L02AE Аналози на гонадотропин-рилизинг хормона (GnRH)

☞ Препаратите *buserelin*, *goserelin*, *leuprorelin* и *triptorelin* са *агонисти* с много по-мощна активност в сравнение с ендогенния GnRH (гонадорелин), чийто синтетични аналози са. В началото на тяхното приложение се повишава секрецията на гонадотропини от аденохипофизата. При хроничното им системно приложение обаче, особено в депо-форми, настъпва *десензитация на гонадотропните рецептори*, което се последва от трайно намаляване секрецията на гонадотропини и полови хормони, вкл. тестостерон.

**BUSERELIN – INN** (АТС код: L02AE01)

● **Suprefact Depot 3 Months®** (Санofi-Авентис България ЕООД) – три идентични имплантиращи се стълбчета, съдържащи 9,45 mg бусерелин в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). ▲ *Аналог – агонист на лутеинизиращия GnRH в специална депо-форма.*

**Показания:** Авансирал хормонозависим РГЖ.

**Приложение:** Съдържанието на 1 спринцовка се инжектира подкожно в коремната стена през интервали от 3 мес. (понякога този интервал може да се удвои на 6 мес.). Преди инжектиране на Suprefact Depot 3 Months може да се приложи локален анестетик. Препоръчва се 5 дни преди началото на терапията с бусерелин да започне лечение с антиандрогенен препарат и то да продължи паралелно с бусерелиновата терапия до 4 седмици. Антиандроген не е показан след билатерална орхидектомия, защото тестостероновата плазмена концентрация не би могла да се понижи повече.

**Нежелани реакции:** Болезненост в областта на инжектиране, гадене, напрежение в гърдите, импотенция, загуба на коса, гинекомастия, оток около глезените и долните части на краката, алергични прояви, хипербилирубинемия, повишаване плазмените нива на аминотрансферазите, палпитации, главоболие, сънливост, нервност, депресия, промени в т.м., намаление на костната плътност, болки в костите, остеопороза, увеличен риск от фрактури.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към бусерелин или други аналози на гонадолиберина, бременност, кърмене.

#### GOSERELIN – INN (ATC код: L01AE03)

● **Reseligo® 3.6 mg** (Alvogen IPCo.S.ár.l.) – имплантант, съдържащ 3.6 mg гoserелин в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Reseligo® 10.8 mg** (Alvogen IPCo.S.ar.l.) – имплантант, съдържащ 10.8 mg гoserелин в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Zoladex®** (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – имплантант, съдържащ 3.6 mg гoserелин, диспергиран в биodeградибелен матрикс в спринцовка-апликатор за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ● **Zoladex LA®** (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – имплантант, съдържащ 10.8 mg гoserелин, диспергиран в биodeградибелен матрикс в спринцовка-апликатор за еднократна употреба (оп. 1 бр.). ▲ *Аналог на лутеинизиращия хормон рилизинг хормон (LHRH аналог) в специална депо-форма.* При хронично прилагане потиска секрецията на LH от аденохипофизата, което води до понижаване на концентрацията на тестостерон в серума на мъжете и на естрадиол в серума на жените. Ефектът от прилагане на препарата върху нивата на тези хормони е същият, както след кастрация, респ. менопауза. При продължително въвеждане на гoserелин през интервали от 28 дни ниските серумни нива на тестостерона, респ. естрадиол се запазват. Това при мъжете води до регресия на рака на простатата и симптоматично подобрене, а при жените се повлияват благоприятно хормонозависимият рак на гърдата, ендометриозите и фибромиомите на матката.

**Показания:** РГЖ, подходящ за хормонална манипулация (вместо кастрация); РМЖ (средство от II ред) при пре- и пери-менопаузални жени; ендометриози и фибромиоми на матката.

**Рискова категория за бременност:** X.

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Приложение:** Препаратът се инжектира *подкожно в предната коремна стена* по 3.6 mg (= 1 спринцовка) *през 28 дни или по 10.8 mg през 12 седмици.* Може да се използва и местна анестезия.

**Нежелани реакции:** При мъже – кожни обриви, горещи вълни, намаляване на потентността, подуване на гърдите, болки в костите, обструкция на пикочните пътища, компресия на гръбначния мозък; при жени – горещи вълни, изпотяване, промяна на либидото, главоболие, промени в настроението, вагинална сухост. При болни с костни метастази може да се развие хиперкалциемия. **Противопоказания:** Бременност, лактация, деца.

#### LEUPRORELIN – INN (ATC код: L02AE02)

● **Eligard®** (Astellas Pharma Europe B.V.) – прах 22,5 mg в предварително напълнена спринцовка (спринцовка Б) за приготвяне на инжекционен разтвор и разтворител в предварително напълнена спринцовка (спринцовка А) (оп. по 1 бр. от двете спринцовки, игла размер № 20 и бутало за спринцовка Б); прах 45 mg в предварително напълнена спринцовка (спринцовка Б) и разтворител в предварително напълнена спринцовка (спринцовка А) (оп. по 1 бр.). ● **Lucrin Daily\*** (AbbVie Ltd) – инжекционен разтвор за подкожно инжектиране 5 mg/ml във флакон с вместимост 2.8 ml (оп. по 1 и 25 бр.; към всеки флакон има по 14 спринцовки и 14 игли.). ● **Lucrin depot\*** (AbbVie Ltd) – прах с удължено освобождаване 3.75 mg във флакон плюс 2 ml разтворител (оп. по 1 бр.); прах с удължено освобождаване 11.25 mg във флакон плюс 2 ml разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Lucrin PDS depot\*** (AbbVie Ltd) – прахообразна лиофилизирана субстанция с удължено освобождаване 3.75 mg и разтворител в предварително напълнена двукамерна спринцовка (оп. по 1 бр.); прахообразен лиофилизат с удължено освобождаване 11.25 mg и разтворител в предварително напълнена двукамерна спринцовка (оп. по 1 бр.). ● **Lutrate Depot®** (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) – прахообразен лиофилизат с удължено освобождаване 3.75 mg в стъклен флакон и разтворител 2 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка със система поликарбонатни адаптери (оп. по 1 бр.); прахообразен лиофилизат с удължено освобождаване 22.5 mg в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка със система поликарбонатни адаптери (оп. по 1 бр.). ▲ *Леупрорелин представлява синтетичен аналог-агонист на GnRH, който превъзхожда по активност естествения хормон.* В началото на приложение на препарата се повишава секрецията на гонадотропини от аденохипофизата. При неговото продължително системно приложение обаче настъпва *десензитация на гонадотропните рецептори*, последвано от намаляване секрецията на гонадотропини и полови хормони. Този ефект е обратим и след прекратяване приложението на препарата се възстановява физиологичната хормонална секреция.

**Показания:** Палиативна терапия на напреднал *хормонозависим РГЖ* (алтернатива в случаите, при които орхидектомията или естрогенна терапия са противопоказани или неприемливи за даден пациент); комбинирана терапия с флутамид при метастазиращ РГЖ; РМЖ при жени преди или в менпауза, при които е нужна медикаментозна

овариална супресия; ендометриоза в случаите, когато е препоръчително овариалното потискане на хормони, докато заболяването не изисква хирургична терапия; преждевременен пубертет от централен произход.

**Рискова категория за бременност:** X.

**Рискова категория за кърмене:** L5.

**Приложение:** (1) При *преждевременен пубертет* у деца депо-формата на левпрорелина се инжектира подкожно или мускулно в доза 0,3 mg/kg/28 дни. (2) При мъже с *РПЖ* препоръчаната доза е 1 mg/0.2 ml/24 h Lucrin daily подкожно. При мъже с *напреднал РПЖ* депо-формите се прилага подкожно или мускулно в доза 7,5 mg през интервали от 28 до 33 дни или мускулно е доза 11.25 mg (респ. 22.5 mg) през интервали от 3 мес. *Eligard от 45 mg* се инжектира *подкожно през интервали от 3 мес. Eligard от 45 mg* се инжектира *подкожно през интервали от 6 мес.* като предварително *ex tempore* се смесва съдържанието на двете спринцовки. (3) При *ендометриоза* лечението продължава не по-дълго от 6 мес., като препаратът се инжектира мускулно в доза 3,75 mg/30 дни. (4) При *безплодие* при жени препоръчаната МДД е 1 mg/0.2 ml Lucrin daily подкожно. Лечението трябва да започне по време на лутеалната фаза (около ден 20-ти преди цикъла, в който трябва да се индуцира овулация) и трябва да продължи до прилагане на hCGH.

**Нежелани реакции:** С честота над 10% – депресия, болка, топли вълни, загуба на тегло, гадене, повръщане; от 1% до 10% – сърдечни аритмии, оток, замаяност, летаргия, безсъние, главоболие, обриви, гинекомастия, напрегнатост в гърдите, намаление на хемоглобина и хематокрита, миалгия, парестезия, замъглено виждане; под 1% – миокарден инфаркт, белодробна емболия, тромбоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки, бременност или очаквана бременност, лактация, недиагностицирано вагинално кръвотечение, гръбначно-мозъчна компресия.

**TRIPTORELIN – INN** (АТС код: L02AE04)

● **Decapeptyl**<sup>®</sup> (Ferring GmbH) – инжекционен разтвор 0,1 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 7 и 28 бр.). ● **Decapeptyl depot**<sup>®</sup> (Ferring GmbH) – предварително напълнена стъклена спринцовка с прах 3,75 mg плюс предварително напълнена стъклена спринцовка с разтворител и игла за инжектиране (оп. по 1 бр.). ● **Diphereline**<sup>®</sup> (Ipsen Pharma) – прах 0,1 mg плюс разтворител (оп. по 1 бр.). ● **Diphereline SR**<sup>®</sup> (Ipsen Pharma) – прах 3,75 mg в предварително напълнен стъклен флакон с вместимост 4 ml плюс 2 ml разтворител (манитол) в стъклена ампула със спринцовка и 2 игли (оп. по 1 бр.); прах 11,25 mg в стъклен флакон с вместимост 4 ml със спринцовка плюс 2 ml манитол (разтворител) в стъклена ампула със спринцовка и 2 игли (оп. по 1 бр.). ▲ Трипторелин е синтетичен декапептиден аналог на GnRH с агонистична активност. Прилагането на трипторелин може през първите 1 до 2 седмици да повиши плазмените нива на LH и FSH. Като следствие от това първоначално нивата на тестостерон при мъжете и естрадиол при жените в плазмата се повишават. Продължителното лечение обаче намалява концентрациите на LH и FSH, което на свой ред води до ниски (кастрационни) нива на тестостерон и естрадиол приблизително до 20 дни след инжектиране и през целия период на освобождаване на трипторелин от неговите депо-форми.

**Показания:** РПЖ с метастази (антинеопластичният ефект на трипторелина е по-силен, ако пациентът не е провеждал преди това друго хормонално лечение); ранен пубертет (преди 8 г. при момчетата и 10 г. при момчетата); генитална и екстрагенитална ендометриоза (I до IV степен); инфертилитет при жени (трипторелинът се използва като допълнително лечение във връзка с приложението на гонадотропини – hCG и FSH, по време на индукция на овулация с цел оплождане *in vitro* и имплантиране на ембриона); предоперативно до 3-месечно лечение на *туомта uteri*, свързана с анемия (Hb ≤ 8 g/dl) или когато е нужно намаляване на размера на тумора, за да се улесни или модифицира оперативният метод (ендоскопска операция, трансвагинална операция).

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Приложение:** ① РПЖ. Използва се една от следните схеми: а) По 0,1 mg/24 h Diphereline или Decapeptyl подкожно в продължение на 7 последователни дни; след това Decapeptyl depot или Diphereline S.R. – 3,75 mg мускулно в ден осми, която се повтаря през интервали от 28 дни. б) По 3,75 mg мускулно/28 дни; в) Diphereline S.R. – по 11,25 mg мускулно/90 дни. в) Започва се с подкожно инжектиране на препарата Decapeptyl в ДД 0,5 mg в продължение на 7 дни. От осмия ден се продължава с ДД 0,1 mg. ② *Ранен пубертет:* при деца с т.м. над 20 kg – Diphereline S.R. по 3,75 mg мускулно/28 дни; при деца с т.м. под 20 kg – по 1,875 mg мускулно/28 дни (= ½ Diphereline S.R. или Decapeptyl от 3,75 mg). ③ *Ендометриоза (I до IV степен).* Лечението трябва да започне през първите пет дни на менструалния цикъл. Diphereline S.R. се инжектира мускулно през интервали от 28 дни в доза 3,75 mg или по 11,25 mg/90 дни. Продължителността на лечението е най-малко 4 и най-много 6 мес. Не се препоръчва втори лечебен курс с трипторелин или друг аналог на GnRH. ④ *Инфертилитет при жени.* Стандартната доза е от 3,75 mg Diphereline S.R. еднократно мускулно, инжектиран на втория ден от менструалния цикъл. Комбинирането с гонадотропини се прави след като настъпи десенситизиране на хипофизата (плазмени концентрации на естрогени под 50 pg/ml), обикновено около 15 дни след инжектиране на трипторелин. ⑤ *Предоперативно лечение на туомта uteri* трябва да започне през първите 5 дни от менструалния цикъл. Diphereline S.R. се инжектира мускулно в доза 3,75 mg/28 дни. Лечението не трябва да надхвърля 3 мес.

**Локални НЛР в двата пола:** Транзиторна болка, зачервяване и възпаление в мястото на инжектиране. **НЛР при жени:** В началото на лечението симптомите на ендометриозата като болка в таза и дисменорея може да се обострят в първите 1–2 седмици. През месеца след първата инжекция може да се появи метрорагия. Много често по време на лечението се наблюдават горещи вълни, вагинална сухота, намалено либидо и диспареуния; тези НЛР се дължат на трайно медикаментозно блокиране на хипофизо-овариалната ос. **НЛР при мъже:** Симптомите от страна на пикочните пътища, болката в костите и гърба (свързани с метастази и компресия на гръбначния мозък) може да се обострят, когато плазмените концентрации на тестостерона се повишат преходно в началото на терапията с трипторелин; тези НЛР изчезват след 7 до 14 дни. Други НЛР като горещи вълни, намалено либидо и импотентност се дължат на трайното намаляване на плазмените нива на тестостерона. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към GnRH и неговите аналози, бременност, кърмене.

## L02B Хормонални антагонисти и подобни лекарства

### L02BA Антиестрогени

#### FULVESTRANT – INN (АТС код: L02BA03)

● **Faslodex**<sup>®</sup> (AstraZeneca UK Ltd) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml в предварително напълнени спринцовки.  
● **Fulvestrant Sandoz**<sup>®</sup> (Sandoz d.d.) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml в предварително напълнени спринцовки и във флакони (оп. по 1 и 2 бр.). ● **Fulvestrant Teva**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – инжекционен разтвор 250 mg/5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 2 бр.). ▲ *Понижава нивата на естроген-рецепторния протеин.*

**Показания:** Постменопаузални жени с естроген-рецептор позитивен локално авансирал РМЖ при рецидив на заболяването по време на или след адювантна терапия с антиестроген или при прогресия за заболяването по време на лечение с антиестроген.

**Приложение:** При жени (вкл. ПНВ) с чернодробна и НБФ препоръчителната доза е 500 mg през 30 дни, плюс допълнителна доза от 500 mg две седмици след първата. Faslodex трябва да се прилага като две последователни бавни (за 1–2 min) интрамускулни инжекции (всяка по 250 mg) в седалищната област, по 1 от всяка страна.

**Нежелани реакции:** Кръвоизлив или хематом в мястото на инжектиране, астения, гадене, повишени серумни нива на АЛАТ, АСАТ и алкална фосфатаза, инфекции на пикочните пътища, главоболие, обрив, спиналгия, венозна тромбоемболия.

#### TAMOXIFEN – INN (АТС код: L02BA01)

● **Nolvadex**<sup>®</sup> (AstraZeneca UK Ltd) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 10, 30 и 50 бр.). ● **Tamoxifen Ebewe**<sup>®</sup> (Ebewe Pharma GmbH Nfg. KG) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ● **Tamoxifen Sopharma**<sup>®</sup> (Софарма АД) – таблетки 10 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ▼ Описани са няколко метаболита на тамоксифена с антиестрогенна активност, най-важният от които е деметилиран транс-изомер. Установена е и неговата ентерохепатална рециркулация. ▲ *Транс-формата на тамоксифена има антиестрогенна активност*, за разлика от цис-формата, която действа естрогенно. Транс-формата конкурентно инхибира свързването на естрогените с техните цитоплазмени рецептори в раковите клетки. Действието на тамоксифена е цитостатично, а не цитолитично, поради което е необходимо продължително лечение (2–5 г. и повече). Тамоксифен има също антихиперхолестеролемичен ефект и намалява честотата на ОМИ с 67% у жени с рак на гърдата.

**Показания:** Средство от I ред за палиативно лечение на РМЖ в напреднал стадий и за третиране на иноперабилен карцином или на рецидиви след овариектомия. Жени в менопауза с тумори, носещи естрогенови или прогестеронови рецептори, се повлияват по-добре в сравнение с жени преди менопаузата, респ. в сравнение с рецептор-негативни пациентки, които също се повлияват благоприятно, но по-слабо. При самостоятелна адювантна терапия с тамоксифен на рака на гърдата терапевтичният ефект е по-чест и по-продължителен в сравнение със самостоятелното използване на естрогени и андрогени, а поносимостта е много добра.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L5..

**Приложение:** Приема се орално по 10 mg/12 h или 20 mg наведнъж. Ако след 30 дни не бъде постигнато подобрение, ДД се удвоява (20 mg/12 h).

**Нежелани реакции:** Топли вълни, вагинални кръвотечения, pruritus vulvae, аменорея, главоболие, отпадналост, кожни обриви, тромбоцитопения, СЧ смущения. При пациентки с костни заболявания и хиперкалциемия може да се наблюдава повишаване на хиперкалциемията през първите две седмици от терапията. При пациентки с метастази често се наблюдават *болезнени отоци на меките тъкани през първите две седмици от терапията*, известни като “естрогенен взрив”. Поради доброто повлияване на тумора се препоръчва тамоксифеновата терапия да продължи въпреки отоците и болката, като се използват аналгетици. Повторните курсове с тамоксифен също могат да доведат до “естрогенен взрив”. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към тамоксифен, бременност.

#### TOREMIFENE CITRATE – INN (АТС код: L02BA02)

● **Fareston**<sup>®</sup> (Farmark Bulgaria) – таблетки 60 mg (оп. 30 бр.). ▼ Отличава се с добра СЧ резорбция. Претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм при участие главно на изоензимите CYP3A4, 5 и 6. Има СПП >99,5%, T<sub>max</sub> – 3 h и t<sub>1/2</sub> около 5 дни. ▲ Тoremifene е нестероиден трифенилетиленов дериват с антиестрогенна активност. Той се свързва конкурентно с естрогенните туморни рецептори. Получава се нуклеарен комплекс, който потиска биосинтеза на ДНК и инхибира действието на естрогените. Тoremifene действа на туморните клетки в G<sub>0</sub> и G<sub>1</sub> фазите, поради което ефектът му е цитостатичен.

**Показания:** Метастатичен КМЖ при постменопаузални жени с естроген-рецептор позитивни тумори.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Орално, по 60 mg на ден в 1 прием. Лечението продължава, докато се забележат признаци на прогресия на заболяването.

**Нежелани реакции:** Гадене, диареза, тромбоемболия, замаяност, хиперкалциемия (при пациентки с костни метастази), галакторея, витаминен дефицит, менструални нарушения, вагинално кръвотечение, ендометриоза, катаркта, ксерофталмия. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, бременност.

### L02BB Антиандрогени

#### **BICALUTAMIDE – INN** (АТС код: L02BB03)

● **Bicalan**<sup>®</sup> (G.L. Pharma GmbH) – филм-таблетки по 50 и 150 mg (оп. по 5, 7, 10, 14, 28, 30, 50, 84 и 100 бр.).  
● **Bicalodex**<sup>®</sup> („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Bicalutamide Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicalutamide Actavis**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicalutamide Kabi**<sup>®</sup> (Fresenius Kabi Oncology Plc.) – филм-таблетки 150 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicatlon** (Medico Uno Kft.) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 14, 20, 28, 30 и 60 бр.). ● **Bicusan**<sup>®</sup> („Актавис“ ЕАД) – филм-таблетки по 50 и 150 mg (оп. по 10, 14, 28 и 30 бр.). ● **Calumid**<sup>®</sup> (Gedeon Richter PLC) – филм-таблетки 50 mg (оп. 15 бр.). ● **Calutide**<sup>®</sup> (МС Фарма АД) – филм-таблетки 50 mg (оп. 10 бр.). ● **Casodex**<sup>®</sup> (AstraZeneca UK Ltd) – филм-таблетки 50 mg (оп. по 28 и 56 бр.). ● **Yonistib**<sup>®</sup> (Неола Фарма ЕООД) – филм-таблетки 50 mg (оп. 28 бр.). ▲ Антиандрогенната активност на бикалутамид, представляващ рацемична смес, се определя от R-енантиомера. Той се свързва специфично с андрогенните рецептори без да активира генната експресия, поради което потиска действието на андрогените. Вследствие на това туморите на простатата регресират.

**Показания:** Напреднал РПЖ (в комбинация с аналози на GnRH за предизвикване на т. нар. *пълна андрогенна блокада*) или следоперативна кастрация.

**Рискова категория за бременност:** Х.

**Приложение:** По 50 mg р.о. веднъж дневно. ДД не се намалява при болни с бъбречно увреждане.

**Взаимодействия:** Бикалутамид може да измести антикоагулантите от плазмените белтъци, което изисква да се следи протромбиновото време.

**Нежелани реакции:** Топли вълни, сърбеж, болезненост на гърдите и гинекомастия, които могат да се намалят чрез кастрация; диария, гадене и повръщане, астения, преходни чернодробни промени, импотентност, никтурия, кожни промени. **Противопоказания:** Жени, деца, свръхчувствителност към активното или някое от помощните вещества, тежко чернодробно увреждане, комедикация с тефенадин\*.

#### **CYPROTERONE** (вж. гл. G03HA)

#### **ENZALUTAMIDE – INN** (АТС код: L02BB04)

● **Xtandi** (Astellas Pharma Europe B.V.) – меки желатинови капсули 40 mg.

**Показания:** Мощен антиандроген, показан за ХТ на възрастни мъже с *метастатичен кастрационно резистентен РПЖ*, прогресирал по време или след терапия с доцетаксел.

**Приложение:** Препоръчваната ДД е 160 mg в 1 орален прием, със или без храна.

**Противопоказания:** Вж. Flutamide.

#### **FLUTAMIDE – INN** (АТС код: L02BB01)

● **Flutasin**<sup>®</sup> (Актавис ЕАД) – таблетки 250 mg (оп. по 30 и 90 бр.). ▲ Флутамид е *нестероиден антиандроген*. Той потиска поемането на андрогенния хормон от клетките, а също конкурентно блокира андрогенните рецептори в клетките на прицелните тъкани.

**Показания:** *Напреднал РПЖ* у нетретирани болни или болни, които не реагират или са станали резистентни към хормонални въздействия. Може да се проведе монотерапия с флутамид (със или без орхидектомия), както и комбинирана терапия с препарат от групата на агонистите на GnRH.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Орално по 250 mg/8 h.

**Нежелани реакции:** При *монотерапия* – гинекомастия, напрежение в гръдните жлези, галакторея, диария, повръщане, повишен апетит, безсъние, лесна уморяемост; при *комбинирана терапия* – горещи вълни, импотенция, намалено либидо, диария, повръщане. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към флутамид или някое помощно вещество (лактоза, повидон, магнезиев стеарат, хидроксипропилметилцелулоза).

### **L02BG** Ароматазни инхибитори

☞ Инхибитрат ароматазата и *блокират превръщането на тестостерон в естрадиол*. Понижаването на плазмените нива на естрадиола с около 80%. Имат терапевтичен ефект при РМЖ.

#### **AMINOGLUTETHIMIDE\* – INN** (АТС код: L02BG01) – таблетки 250 mg (оп. 80 бр.).

**Показания:** Лекарство от II ред при постменопаузални метастазирани хормонозависими карциноми на млечната жлеза, при които са установени естрогенни рецептори; хиперкортицизъм (болест на Cushing, надбъбречни аденоми и карциноми).

**Рискова категория за бременност:** D.

**Приложение:** Аминоглутетимид се прилага в ДД 1 g, разделен на 3–4 приема, заедно с хидрокортизон (за да се компенсира намаляването на ГКС).

**Нежелани реакции:** Гадене, повръщане, атаксия, летаргия, панцитопения, хипотиреоидизъм, псевдохермафродитизъм у новородени, чийто майки са приемали аминоглутетимид. **Противопоказания:** Порфирия, свръхчувствителност към препарата. При терапия с аминоглутетимид контрацепцията при жени трябва да бъде от нехормонален тип.

#### **ANASTROZOLE – INN** (АТС код: L02BG03)

● **Anastrocon**<sup>®</sup> (Фармаконс АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Anastrozex**<sup>®</sup> ("Чайкафарма" АД) – филмирани таблетки 1 mg (оп. 28 бр.). ● **Anastrozole Alvogen**<sup>®</sup> (Alvogen IPCo S. àr.l) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28 и 30 бр.). ● **Anastrozol Genericon**<sup>®</sup> (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 10, 14, 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Anastrozole Kabi**<sup>®</sup> (Fresenius Kabi Oncology PLC) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14, 28, 30 и 90 бр.). ● **Anastrozex**<sup>®</sup> („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Aquastrozole**<sup>®</sup> (Аквахим АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28 и 30 бр.). ● **Armotraz**<sup>®</sup> (МС ФАРМА АД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 10, 20 и 30 бр.). ● **Arimidex**<sup>®</sup> (AstraZeneca Pharmaceuticals AB) – филмирани таблетки 1 mg (оп. 28 бр.). ● **Dispolan**<sup>®</sup> (Pharos Ltd) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28, 30 50 и 100 бр.). ● **Egistrozol**<sup>®</sup> (EGIS Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 10, 14, 20, 28, 30, 50 и 100 бр.). ● **Kyaresta**<sup>®</sup> (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филмирани таблетки 1 mg (оп. 28 бр.). ● **Ozolan**<sup>®</sup> (Pharos Ltd) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 84, 100 и 300 бр.). ● **Rimidal**<sup>®</sup> (Алалис България ЕООД) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 14 и 28 бр.). ● **Zenbrest**<sup>®</sup> (Zentiva k.s.) – филм-таблетки 1 mg (оп. по 20, 28, 30, 50, 84, 100 и 300 бр.). ▼ Чревната резорбция на анастразол е бърза. Храната може да забави скоростта, но и степента на резорбция. Препаратът има СПП 40% и елиминационен полуживот от 40 до 50 h. ▲ В постменопаузата естрадиол се получава главно от естрона, който се синтезира в периферните тъкани от андростендиона при участие на ароматазата. Анастразолът *инхибира ароматазата*. Понижаването на плазмените нива на естрадиола с около 80% има терапевтичен ефект у жени с КМЖ.

**Показания:** Естроген-зависим авансирал КМЖ у постменопаузални жени; адювантна терапия на инвазивен ранен естроген-зависим КМЖ у постменопаузални пациентки, при които е невъзможно да се приема тамоксифен (напр. поради увеличен тромбоемболически риск или ендометриални аномалии).

**Приложение:** По 1 mg p.o. на ден.

**Нежелани реакции:** Изтъняване на косите, сухост на влагалището, повдигане, повръщане, диария, астения, сънливост, главоболие, обриви, слабо изразена хиперхолестеролемия; при чернодробни метастази – повишаване на плазмените нива на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза. **Противопоказания:** Бременност, лактация, повишена чувствителност към препарата, лактоза или друго помощно вещество, УЧФ, КК < 20 ml/min комедикация с естрогени, пременопауза, деца.

#### EXEMESTANE – INN (АТС код: L02BG06)

● **Alnair**<sup>\*</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 30 и 60 бр.). ● **Aromasin**<sup>®</sup> (Pfizer Enterprises SARL) – обвити таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). ● **Cleopa**<sup>®</sup> („Чайкафарма“ АД) – обвити таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). ● **Escepran**<sup>®</sup> (KRKA, d.d. Novo Mesto) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 30 и 90 бр.). ● **Exemestane Accord**<sup>®</sup> (Accord Healthcare Ltd) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 28, 30, 90, 98 и 100 бр.). ● **Exemestane Alvogen**<sup>®</sup> (Alvogen IpCo S.àr.l) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Exemestane GlenmarkPharma**<sup>®</sup> (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 14, 30 и 90 бр.). ● **Exemestane Pharmacenter**<sup>®</sup> (Sandoz d.d.) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 и 120 бр.). ● **Exemestane Sandoz**<sup>®</sup> (Sandoz d.d.) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 и 120 бр.). ● **Exestralan**<sup>®</sup> (ICN Polfa Rzeszów SA) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 60, 90, 100 и 120 бр.). ● **Ханегра**<sup>®</sup> (Ромастру Трейдинг ЕООД) – обвити таблетки 25 mg (оп. по 10, 14, 20, 30, 60, 90, 100 и 120 бр.). ▼ Представява *стероидно съединение*, структурно сходно на естествения субстрат на ароматазата андростендион. След орално приложение претърпява бърз чернодробен метаболизъм. Храната увеличава с 40% плазмените нива на екземестан в сравнение на приемане на гладно. Препаратът има T<sub>max</sub> 2 h, СПП 90% и t<sub>1/2</sub> 24 h. ▲ Екземестан блокира необратимо ароматазата и затова в постменопаузалния период *намалява биосинтезата на естрогени от андрогени*. В ДД 25 mg препаратът понижава плазмените нива на естрогени с >90%. При големи рандомизирани и контролирани клинични проучвания в ДД 25 mg той води до значително увеличаване на преживяемостта в сравнение със стандартната хормонална терапия.

**Показания:** Авансирал КМЖ, прогресирал след антиестрогенна терапия, в условията на естествена или индуцирана менопауза; за трета линия хормонално лечение на напреднал КМЖ, прогресирал след лечение с антиестрогени и нестероидни ароматазни инхибитори или прогестини, в условията на естествена или индуцирана менопауза.

**Приложение:** По 25 mg на ден в 1 прием. Лечението продължава до обективна туморна прогресия.

**Взимодействия:** Екземестан не трябва да се предписва едновременно с естрогенсъдържащи препарати, които могат да антагонизират неговото действие. Той не трябва да се назначава на жени в пременопаузален ендокринен статус. При пациентки с бъбречна или ЧН не е необходимо да се променя ДД, но се изисква повишено внимание.

**Нежелани реакции:** С честотата над 10% – гадене, топли вълни, отпадналост, повишена потливост, замаяност; с честота ≥2% – безсъние, главоболие, кожни обриви, абдоминална болка, безапетитие, повръщане, депресия, алоpecia, периферни отоци (по често само на краката), констипация, диспепсия; рядко – тромбоцитопения, левкопения; повишаване на плазмените нива на чернодробните ензими и алкалната фосфатаза при пациентки с чернодробни или костни метастази. На постменопаузални жени с напреднал карцином на млечната жлеза Aromasin е прилаган в ДД до 600 mg, а на здрави доброволки – до 800 mg. Дори при тези много високи дози, които в клиничната практика не се използват, препаратът е показал добра поносимост. Не съществува антидот на екземестан и в случай на предозироване лечението трябва да е симптоматично. **Противопоказания:** Бременност, лактация.

#### LETROZOLE – INN (АТС код: L02BG04)

● **Breletrozol**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90 и 100 бр.). ● **Clarzole**<sup>®</sup> (Actavis Group PTC ehf.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Etruzil**<sup>®</sup> (Egis Pharmaceuticals PLC) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Femara**<sup>®</sup> (Novartis Pharma GmbH) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. 30 бр.). ● **Letrocon**<sup>®</sup> (Фармаконс АД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 28 и 30 бр.). ● **Letrofem**<sup>®</sup> (Hikma Farmaceutika S.A.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Letrofemin**<sup>®</sup> („Чайкафарма“ АД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30 и 60 бр.). ● **Letrogen**<sup>®</sup> (Generics Ltd) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 7, 10, 14, 28,



30, 56 и 60 бр.). ● **Letrozole Alvogen®** (Alvogen IPCo.S.ar.l.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozole Kabi®** (Fresenius Kabi Oncology PLC) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. 30 бр.). ● **Letrozole MC Pharma®** (MC Фарма АД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozol Nucleus®** (Genericon Pharma GmbH) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozol Synthron®** (Synthron BV) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Letrozole Winthrope®** („Санofi –Авентис България“ ЕООД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10 и 30 бр.). ● **Loosyn®** (Synthron BV) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Lortanda®** (KRKA, d.d. Novo Mesto) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 и 100 бр.). ● **Trozel®** (Glenmark Pharmaceuticals s.r.l.) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 14, 28, 30 и 100 бр.). ● **Zequipra®** (Ромастру Трейдинг ЕООД) – филм-таблетки 2,5 mg (оп. по 10, 30 и 60 бр.). ▼ Резорбира се добре в СЧТ, като резорбцията на препарата не се влияе от храната. Има Vd 1,9 l/kg и терминален  $t_{1/2}$  2 дни. Стабилни плазмени концентрации се достигат след 2 до 6 седмици. ▲ Letrozole е нестероидно съединение, което се свързва с химичната група на ароматазата (изоформа на цитохром P450). Тя катализира превръщането на андрогените в естрогени (поспециално превръщането на андростендиона в естрон и тестостерона в естрадиол). Letrozole блокира компетитивно ароматазата и предизвиква значително понижаване в плазмените нива на естрогените. Приблизително 30% от карциномите на млечната жлеза се повлияват от препарата.

**Показания:** Напреднал КМЖ при постменопаузални жени, при които след проведена антиестрогенна терапия заболяването е прогресирало.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L4.

**Приложение:** По 2,5 mg орално един път на ден. Лечението продължава докато се появят очевидни признаци на туморна прогресия.

**Нежелани реакции:** Гадене, повръщане, главоболие, сомнолентност, замаяност, топли вълни, обриви, сърбеж, артралгия, диспнея, кашлица, тромбоемболия, вагинално кървене. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Letrozole или съставките му.

## **L02BX** Други хормонални антагонисти

**ABIRATERONE – INN** (АТС код: L02BX03)

● **Zytiga®** (Yansen Cilag) – таблетки 250 mg (оп. 120 бр.). ▼ Абиратерон има СПП 97–99% и  $t_{1/2}$  12 h. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Той инхибира 17 $\alpha$ -хидроксиллаза/C17,20 лиаза, ензим експресиран в тестикуларните, адреналните и простатните тумори. Инхибирането на CYP17 активността от абиратерон намалява циркулиращите плазмени нива на тестостерон.

**Показания:** Кастрационно резистентен или хормон-рефрактерен РПЖ, неотговорящ на андрогенна депривация или на антиандрогенна терапия РПЖ. ДД се приема в 1 орален прием на празен стомах.

**Рискова категория за бременност:** X.

**Нежелани реакции:** Гадене, гастралгия, безапетитие, сърбеж, потъмняване на урината, глинен цвят на фекалиите, пожълтяване на кожата и очите, подуване на глезените и стъпалата, задух, филиформен пулс, болка и парене при уриниране, хипокалиемия, хипергликемия, еритропения, повишение на артериалното налягане, анафилактоидни симптоми.

## **L03** ИМУНОСТИМУЛАНТИ

☞ **Имунната хомеостаза запазва генетичната неповторимост на организма.** Тя има пряко отношение към разпознаването, свързването и отстраняването на чужди на организма молекули и клетки, като микроорганизми или техни метаболитни продукти, ксенобиотици (вкл. различни лекарства), полени, храни и др. Същността на имунната защита е разграничаване на “своето” от “чуждото”.

☞ Имунната система включва **централни органи** (костен мозък и тимус) и **периферни органи** (тонзили, Паерови плаки, лимфни възли, слезка, мукозасоосицирана лимфоидна тъкан, лимфа). Те продуцират клетки – Т-лимфоцити (тимусни лимфоцити), В-лимфоцити (bone marrow lymphocytes), К-клетки (killer cells), клетки на моноцитно-макрофагеалната система и др. **Основните молекули** на имунната система включват имуноглобулини, клетъчни мембранни белтъчни молекули, тимусни хормони, лимфокини и други цитокини, плазмени имунорегулиращи глико- и липопротеини. За разлика от повечето други системи на организма клетките на имунната система не са в постоянен контакт помежду си, а свободно циркулират в лимфните и кръвоносните съдове. **Имунните клетки секретират два големи класа протеини – антитела** (продуцират се от В-лимфоцитите) и **citoкини**.

☞ Имунните реакции на организма са антияло и/или клетъчно-медиирани. **Антителата** представляват различни **имуноглобулини** (Igs): G, A, M, D и E. Те се свързват специфично с атакуващите антигени и осъществяват **хуморалния имунитет**. **Системата на комплемента** има белтъчна структура и е физиологична съставка на кръвната плазма на всички гръбначни. Повечето нейни компоненти се синтезират като неактивни **протеази**, които се активират **автокаталитично**. Тя има способност да лизира натоварените с антитела микроорганизми, поради което допълва противомикробната активност на антителата (затова е наречена *complement* – **допълнение**, добавка). Днес системата на комплемента се разглежда като **модулятор на клетъчните функции**, при което клетъчната мембрана и нейните рецептори са свързващ и активен център. Цитотоксичните Т-лимфоцити (Tc, CD8+) и инфламаторните Т-лимфоцити (Ti, CD4+) осъществяват **клетъчно-медиирания имунитет**.

↷ В по-тесен смисъл към имуномодуляторите (модификатори на биологичния отговор) се отнасят имуностимулантите и имunosупресорите. В по-широк смисъл те включват още нормални човешки и специфични имуноглобулини, ваксини, препарати с общо тонизиращо действие (биостимуланти) и др. По различни механизми те повлияват имунната система на организма. За някои от тях имуномодулиращото действие е основно, а за други – допълнително.

## L03A Цитокини и имуномодулатори

### L03AA Колони-стимулиращи фактори

#### FILGRASTIM – INN (АТС код: L03AA02)

● **Accofil®** (Accord Healthcare Ltd) – инжекционни/инфузионни разтвори от 30 MIU /0,5 ml (= 300 mcg/ml) и 48 MIU/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Gastrofil®** (Apotex Europe BV) – инжекционни/инфузионни разтвори от 30 MIU/0,5 ml (= 300 mcg/ml) и 48 MIU/1,5 ml в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Neupogen\* 30 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор 30 MIU/1 ml (= 300 mcg/ml) в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Neupogen\* 48 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор 48 MIU/1.6 ml (= 300 mcg/ml) в стъклен флакон (оп. по 1 и 5 бр.). ● **Neupogen Singleject\* 30 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор MIU/0.5 ml (= 300 mcg/0.5 ml, респ. 600 mcg/ml) в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр., с постоянна игла от неръждаема стомана). ● **Neupogen Singleject\* 48 MIU** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен/инфузионен разтвор 48 MIU/0.5 ml (= 480 mcg/0.5 ml, респ. 960 mcg/ml) в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр., с постоянна игла от неръждаема стомана). ● **Nivestim®** (Hospira UK Ltd) – инжекционни/инфузионни разтвори от 48 MIU/0,5 ml (= 480 mcg/0,5 ml), 30 MIU/0,5 ml (= 300 mcg/0,5 ml) и 12 MIU/0,2 ml (= 120 mcg/0,2 ml) в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 5, 8 и 10 бр.). ● **Zarzio®** (Sandoz GmbH) – инфузионни разтвори от 30 MIU/0,5 ml (= 300 mcg/0,5 ml) и от 48 MIU/0,5 ml (= 480 mcg/0,5 ml) в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1, 3, 5 и 10 бр.). Съхраняват се при температура 2–8 °C. ▼ Представява рекомбинантен човешки гранулоцитен колони-стимулиращ растежен фактор (r-metHuG-CSF) с бионаличност след s.c. инжектиране при здрави доброволци 60% и  $t_{1/2}$  3,5 h. Не кумулира. ▲ Филграстим стимулира развитието на прогениторните клетки от миелогранулоцитната линия и предизвиква значително дозозависимо увеличение на абсолютния брой на неутрофилите в периферната кръв. Той умерено повишава и броя на моноцитите.

**Показания:** Костно-мозъчна трансплантация, тежки вродени агранулоцитози, онкоболни с немиелоидни тумори (подложени на конвенционална висока дозова химиотерапия), персистираща неутропения при болни с напреднала HIV-инфекция за намаляване на риска от бактериални компликации.

**Приложение:** На онкоболни, подложени на *постоянна цитотоксична миелосупресивна химиотерапия*, филграстим се прилага по 500 000 UI (= 5 mcg)/kg т.м. 1 път дневно, подкожно или под форма на 30-минутна i.v. инфузия. При *миелоаблативна терапия* с последваща костно-мозъчна трансплантация препоръчаната начална доза е 1 млн. UI (= 10 mcg)/kg, веднъж дневно като 30-минутна или 24-часова венозна инфузия. Препаратът може да се прилага в същата доза и под форма на 24-часова подкожна инфузия, разреден в 5% глюкозен разтвор. Продължителността на лечението е не повече от 14 дни. Филграстим не трябва да се разрежда със солеви разтвори.

**Рискова категория за бременност:** C.

**Рискова категория за кърмене:** L2.

**Нежелани реакции:** Обща костномускулна болка (която се овладява с аналгетици), спленомегалия, главоболие, диария, алергични реакции (по-чести след венозно въвеждане). **Противопоказания:** Повишена чувствителност към филграстим или неговите съставки, тежка вродена неутропения с абнормна цитогенетика; тежко УБФ и/или УЧФ, миелоидни неоплазии.

#### LENOGRASTIM – INN (АТС код: L03AA10)

● **Granocyte® 34** (Санofi-Авентис България ЕООД) – лиофилизат във флакони по 33.600 MIU (= 263 mcg) плюс 1 ml разтворител. ▼ Рекомбинантен *гранулоцитен колони-стимулиращ фактор* (rHuG-CSF), идентичен с човешкия, с  $t_{1/2}$  от 1,4 до 5,1 h. ▲ Ленограстим селективно стимулира пролиферацията, диференциацията и узряването на неутрофилните левкоцити. Предизвиква значително и дозозависимо увеличение на техния брой в периферната кръв още през първите 24 h от въвеждането си. Има *in vitro* данни за възможен стимулиращ ефект на препарата и върху някои миелоидни туморни клетъчни линии.

**Показания:** Костно-мозъчна трансплантация, тежки вродени агранулоцитози, циклични неутропении (вкл. при СПИН), онкоболни с немиелоидни тумори (подложени на конвенционална високодозова фармакотерапия).

**Приложение:** Ленограстим се прилага в ДД от 5 до 12 mg/kg или 150 mg/m<sup>2</sup> (= 19,2 млн. UI/m<sup>2</sup>) като подкожна инжекция или под форма на продължителна подкожна или венозна инфузия. Лечението започва най-малко 24 h след предхождаща цитотоксична терапия и продължава до нормализиране на неутрофилите (обикновено 14–21 дни).

**Нежелани реакции:** Болки в мускулите и костите, промени във вкусовите усещания, стягане в гръдния кош, кожни обриви и зачервяване на кожата, хипотензия и тахикардия (не изискващи лечение), дизурия и остри фебрилни неутрофилни дерматози; обратимо слабо повишаване на плазмените нива на уреята, креатинина, алкалната фосфатаза и лактатдехидрогеназата. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към ленограстим, тежка чернодробна или БН, миелоидни неоплазии.

#### LIPFILGRASTIM – INN (АТС код: L03AA14)

● **Lonquex®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – инжекционен разтвор 6 mg/0,6 ml в предварително напълнена стъклена спринцовка (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.*  
▲ Представлява ковалентен конюгат на филграстим с една молекула метокси-ПЕГ. Филграстим е негликозилиран рекомбинантен метионилиран човешки G-CSF. Липефилграстим е форма с удължен ефект на филграстим поради пониска си бързачен клирънс. Средният му терминален полуживот варира от 32 до 62 h.

**Показания:** За намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилна неутропения у възрастни, лекувани с цитостатици във връзка с малигном (без ХМЛ и миелодиспластични синдроми).

**Приложение:** По 6 mg липефилграстим за всеки химиотерапевтичен цикъл, приблизително 24 h след цитотоксичната ХТ. Разтворът се инжектира *подкожно* в областта на корема, мишницата или бедрото.

**Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта.

**MOLGRAMOSTIM\* – INN** (АТС код: L03AA03): сухи флакони по 0.3 mg, плюс 1 ml разтворител. ▲ Молграмостим е цитокин. Той представлява човешки *рекомбинантен гранулоцито-макрофаген колония-стимулиращ фактор* (rHuGM-CSF). Свързва се със специфични рецептори в миелоидните клетки и стимулира пролиферацията и диференциацията на прогениторните клетки от всички хемопоеични линии. Повишава броя на левкоцитите в периферната кръв. Удвоява скоростта за произвеждане на неутрофили. Удължава биологичния полуживот на неутрофилите от 8 на 48 h.

**Показания:** Пациенти след автоложна или сингенна костно-мозъчна трансплантация за ускоряване възстановяването на миелопоезата; болни с костно-мозъчна недостатъчност (апластична анемия) за намаляване риска за развитие на инфекции поради левкопенията; болни с тежка левкопения, свързана с инфекциозни процеси, вкл. СПИН; за ускоряване възстановяването на миелопоезата при онкоболни, подложени на миелосупресивна противотуморна терапия.

**Приложение:** При костно-мозъчна трансплантация молграмостимът се прилага по 10 mcg/kg/24 h венозно капково в продължение на 30 дни (или до достигане на абсолютен брой на неутрофилите над 1000/mm<sup>3</sup>). Продължителността на инфузиите е 4–6 h. При миелодиспластичен синдром (апластична анемия) препаратът се инжектира *подкожно* в ДД 3 mcg/kg. В този случай ДД трябва да се коригира така, че броят на левкоцитите да се поддържа под 10 000/mm<sup>3</sup>. При левкопения, свързана с инфекциозни процеси, вкл. СПИН, ДД е 15 mcg/kg *подкожно*. При миелосупресивна цитостатична терапия молграмостим се инжектира *подкожно* в ДД от 5 до 10 mcg/kg в продължение на 7–10 дни, като се започва 24 h след последното въвеждане на цитостатика.

**Нежелани реакции:** Понижаване нивата на серумните албумини, фебрилитет, разтрисане, лесна уморемост, *мускулно-скелетни болки*, обриви в мястото на *подкожното* инжектиране, много рядко – изпотяване, периферни отоци, гадене, повръщане, диспнея, бронхоспазъм. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към molgramostim, миелоидни неоплазии.

**PEGFILGRASTIM – INN** (АТС код: L03AA13)

● **Neulasta®** (Амджен България ЕООД – Amgen Oncoogy) – инжекционен разтвор 0,6 mg/0,6 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). ● **Ristempa®** (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 0,6 mg/0,6 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Пегилираният филграстим е показан за намаляване продължителността на неутропенията и честотата на фебрилната неутропения и при болни, лекувани с цитотоксична ХТ поради малигноми с изключение на хронична миелоидна левкемия и миелодиспластичен синдром. За всеки нов химиотерапевтичен цикъл се препоръчва по една доза от 0,6 mg, приложена *подкожно* около 24 h след цитотоксичната терапия. Не се препоръчва приложението на препарата на лица под 18 г. поради недостатъчно клинични данни за неговата безопасност и ефикасност. Не е необходимо да се променя дозата при пациенти с УБФ.

## **L03AB** Интерферони (IFNs)

**INTERFERON ALFA NATURAL – INN** (АТС код: L03AB01)

● **Multiferon®** (Swedish Orphan Biovitrum International AB) – инжекционен разтвор 3 MIU/0.5 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 6 бр.). Съдържа *човешки левкоцитен интерферон алфа* (HuIFN-alpha-Le).

**Показания:** Допълнителна терапия на високо-рискови болни с кожен меланом, стадий IIb-III, след два начални курса на дакарбазин (DTIC).

**Приложение:** 3 MIU Мултиферон *подкожно*/3 пъти седмично в продължение на 6 мес. След два първоначални курса DTIC 850 mg/m<sup>2</sup> i.v. DTIC се прилага 1 път на 3 седмици, а също и 21 дни преди началото на терапията с Мултиферон.

**Противопоказания:** Повишена чувствителност към съставките на продукта, тежко ССЗ, тежко бъбречно или чернодробно увреждане (вкл. поради метастази), хроничен хепатит, автоимунен хепатит, неконтролирано с конвенционална терапия, заболяване на тиреоидеята, епилепсия.

**INTERFERON ALFA-2a – INN** (АТС код: L03AB04)

● **Roferon-A®** (Рош България ЕООД) – инжекционен разтвор 3 MIU/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1, 5, 6, 12 и 30 бр.). ▼ След мускулно инжектиране  $t_{max}$  е 3,8 h, а след *подкожно* приложение 7,3 h. Бионаличността на препарата след s.c. или i.m. приложение е около 80%, а  $t_{1/2}$  е 5,1 h. ▲ **Roferon-A** представлява рекомбинантен интерферон (rIFN). *Притежава* антивирусен, имуностимулиращ, антипролиферативен, противотуморен и други ефекти. Механизмът на действие на противотуморния му ефект е неизяснен, но в клинични условия ефективността на продукта е потвърдена

при косматоклетъчна левкоза, кожни-Т-клетъчни лимфоми, хронична миелолевкоза и сарком на Капоши при болни от СПИН. Противовирусната активност на Roferon A е установена също при пациенти с хроничен активен хепатит.

**Показания:** Левкемична ретикулоендотелиоза, косматоклетъчна левкоза, сарком на Капоши при болни от СПИН, хронична миелогенна левкемия, кожни Т-клетъчни лимфоми, фоликуларен неходжкинови лимфоми с ниска степен на малигненост, напреднал БКК, *condylomata acuminata*, генерализирана форма на миеломна болест, малигнен меланом II стадий по AJCC (дебелина на тумора на Breslow > 1.5 mm, без засягане на лимфен възел или кожно разпространение); хроничен хепатит В и С.

**Рискова категория за бременността:** С.

**Приложение:** ЕД до 18 MIU могат да се инжектират подкожно, но > 18 MIU – само мускулно. МДД IFN alfa-2a за възрастни е 36 MIU i. m. (1) При *хроничен активен хепатит В* той се прилага подкожно или мускулно по 4,5 MIU/3 пъти седмично в продължение на 6 мес. Ако след едномесечна терапия, не настъпи понижаване на НВ-антигена, дозата трябва да се повиши. При отсъствие на подобрение след 3 до 4-месечно лечение приложението на препарата се прекратява. (2) При *хроничен активен хепатит С* лечението с Roferon-A започва с доза 6 MIU/3 пъти седмично и продължава от 3 до 9 мес. При нормализиране на плазмените нива на АЛАТ лечението продължава още 3 мес. с доза 3 MIU/3 пъти седмично. В случай, че не настъпи нормализиране на плазмените нива на АЛАТ приложението на препарата се прекратява. При (3) *Косматоклетъчна левкоза* IFN alfa-2a се инжектира мускулно или подкожно в ДД 3 MIU в продължение на 16 до 24 седмици. Подкожното инжектиране се препоръчва главно при пациенти с тромбоцитопения (тромбоцити <50 000  $\text{mm}^3$ ). ПД е 3 MIU/3 пъти седмично. Лечението с IFN alfa-2a е най-малко 6 мес. (4) При *кожен Т-клетъчен лимфом* при деца над 18 г. и възрастни лечението започва с 3 MIU/24 h и в продължение на 12 седмици ДД постепенно се увеличава на 18 млн. IU. МДД в случая е 18 MIU. При наличие на клинично установена ефективност то може да продължи до 40 мес. (5) При *сарком на Капоши* при болни от СПИН IFN alfa-2a се прилага мускулно в ДД 36 MIU в продължение на 8 до 12 седмици. След това се преминава на ПД от 36 MIU/3 пъти седмично. (6) При *напреднал БКК* препаратът се прилага самостоятелно или в комбинация с Vinblastine. При добра поносимост IFN alfa-2a се прилага подкожно 3 MIU три пъти седмично през първата седмица, 9 MIU три пъти седмично през втората седмица и 18 MIU три пъти седмично след това. Успоредно с IFN alfa-2a трябва да се прилага винбластин венозно в доза 0.1 mg/kg т.м. един път на три седмици. Ако доза на IFN alfa-2a от 18 MIU не се понася добре, тя може да се намали на 9 MIU три пъти седмично. Терапията трябва да продължи от 3 до 12 мес. или до прогресиране на заболяването. При установяване на пълен отговор, лечението продължава още 3 мес. (7) При *хронична миелолевкоза* лечението продължава от 8 до 12 седмици. То започва с 3 MIU/24 h, като постепенно ДД се увеличава на 9 млн. IU. При наличие на клиничен ефект терапията продължава до получаване на хематологична ремисия, но лечението не трябва да е по-дълго от 18 мес. При *мултиплен миелом* лечението започва с 3 млн. IU/3 пъти седмично. В зависимост от индивидуалната поносимост дозата може да се повиши до 18 MIU/3 пъти седмично. (8) При *меланом* IFN alfa-2a се инжектира подкожно или мускулно в доза 18 MIU/3 пъти седмично в продължение на 2 г. (9) При *condylomata acuminata* Roferon-A се инжектира подкожно в доза от 1 до 3 MIU/3 пъти седмично. Лечението продължава от 30 до 60 дни.

**Нежелани реакции:** Грипоподобните симптоми (повишена т.т., главоболие, отпадналост, изпотяване, миалгия), които са дозозависими и обратими. При продължително третиране са установени антитела, неутрализиращи интерферон алфа. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата; болни с тежки увреждания на сърцето, белия дроб, бъбреците, черния дроб, щитовидната жлеза; смущения в кръвосъсирването; епилепсия.

#### INTERFERON ALFA-2b – INN (АТС код: L03AB05)

● **Intron A®** (Schering-Plough Central East AG) – разтвор за инжектиране по 15 млн. IU/ml в предварително напълнени многодозови спринцовки (Multi dose Pen) с обем 1,2 ml (оп. 1 бр.). ● **Realdiron\*** (Sicor Biotech UAB) – прах по 3, 5, 9 и 18 MIU във флакони (оп. по 1 и 5 бр.). ▲ Подобно на другите интерферони Interferon alfa-2b осъществява своето действие чрез свързване със специфични рецептори, локализиращи се върху клетъчната повърхност. В резултат интерфероните иницират комплекс от последователни вътреклетъчни процеси, вкл. индукция на определени ензими. Интерфероните потискат вирусната репликация в инфектирани с вируси клетки, инхибират клетъчната пролиферация, повишават фагоцитарната активност на макрофагите, увеличават специфичната цитотоксичност на лимфоцитите към таргетните клетки. Interferon alfa-2b има противовирусен, имуномодулиращ, антипролиферативен, противотуморен и други ефекти.

**Показания:** Хронична миелогенна левкемия, косматоклетъчна левкемия, мултиплен миелом, фоликуларен лимфом, карциноиден тумор, сарком на Капоши при болни от СПИН, малигнен меланом; хроничен хепатит В и С.

**Рискова категория за бременността:** С.

**Приложение:** (1) На възрастни с *хроничен хепатит В* препоръчаната дозировка на IFN alfa-2b е от 5 до 10 MIU, инжектирани *подкожно*, през интервал от 48 h (3 пъти седмично). Лечението продължава от 4 до 6 мес. Ако след този срок не настъпи подобрение, терапията се прекратява. (2) Препоръчаната дозировка за лечение на *хроничен хепатит С* е 3 MIU, инжектирани *подкожно* три пъти седмично. Повечето болни, които се повлияват, показват подобрение в нивата на АЛАТ в рамките на 3 до 4 мес. При такива пациенти терапията трябва да продължи с 3 MIU/3 пъти седмично в продължение на 12 мес. (3) Препоръчаната дозировка за лечение на *косматоклетъчна левкемия* (HCL) е 2 млн. IU/m<sup>2</sup>, инжектирани *подкожно* три пъти седмично както при спленектомирани, така и при неспленектомирани пациенти. Лечението продължава ≥ 6 мес. (4) При *хронична миелогенна левкемия* IFN alfa-2b се прилага *подкожно* всеки ден в доза от 4 до 5 MIU/m<sup>2</sup>. При постигане на контрол върху броя на левкоцитите се прилага максимално поносимата ДД (която варира от 4 до 10 млн. IU/m<sup>2</sup>), за да се поддържа хематологична ремисия. (5) *Мултиплен миелом*. При пациенти във фаза на плато (повече от 50% намаляване на миеломния протеин) след начална индукционна химиотерапия IFN alfa-2b може да се приложи като монотерапия в доза 3 MIU/m<sup>2</sup> *подкожно* три пъти седмично. (6) *Фоликуларен миелом*. IFN alfa-2b може да се приложи *подкожно* три пъти седмично в доза 5 MIU. Лечението продължава 18 мес. (7) При *карциноиден*

тумор IFN alfa-2b най-често се назначава *подкожно* в доза 5 MIU три пъти седмично. При *сарком на Капоши* при болни от СПИН благоприятни резултати са наблюдавани при ДД 10 MIU *подкожно*. (8) При *малигнен миелом* IFN alfa-2b е прилаган *венозно* в ДД 20 MIU/m<sup>2</sup> в 5 дни от седмицата в продължение на 4 седмици. Изчислената ДД IFN alfa-2b се прибавя към 50 ml физиологичен разтвор и се инфузира *венозно* в продължение на 20 min. От втория месец на лечението се преминава на ПД от 10 MIU/m<sup>2</sup>, инжектирани *подкожно три пъти седмично* в продължение на 48 седмици.

**Приложение:** На деца от 1 до 17 г. с *хроничен хепатит В* се препоръчва препаратът да се прилага в доза 3 млн. UI/m<sup>2</sup>/3 пъти седмично през първата седмица, последвана от удвояване на дозата на 6 млн. UI/m<sup>2</sup>/3 пъти седмично. Препаратът се инжектира *подкожно* в продължение на 16 до 24 седмици. Интерферон алфа-2b не се смесва в една спринцовка с други лекарства. Съхранява се на тъмно място при температура 2–8 °С. При съхранение в хладилник при температура 2–8 °С получените разтвори са годни за употреба в продължение на 24 h.

**Взаимодействия:** Интерфероните могат да повлияят окислителните метаболитни процеси. Затова при комедикация с ксантинови деривати (аминофилин, кофеин, теофилин) следва да се мониторира плазмените нива на ксантините. Повишено внимание е необходимо при едновременно приложение с опиоидни аналгетици, сънотворни и анксиолитици с интерферон алфа-2b.

**Нежелани реакции:** Най-често се наблюдават фебрилитет, главоболие, отпадналост, мускулни болки. По-рядко се описват диария, повръщане, артралгия, алопеция, сънливост, замаяност, депресия, суицидни опити, обърканост, ксеростомия, спиналгия; много рядко – абдоминални болки, сърбеж, болки в очите, халюцинации, сърдечни аритмии, кръвоизливи в ретината. При ДД над 10 млн. UI са наблюдавани левкопения и агранулоцитоза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към intron А или неговите съставки (глицин, натриев фосфат, човешки албумин, метилпарабен, пропилпарабен), тежка бъбречна и/или ЧН, епилепсия, хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза, аутоимунен хепатит, предшестващо заболяване на щитовидната жлеза.

#### INTERFERON BETA-1a – INN (АТС код: L03AB07)

● **Avonex** (Biogen France S.A.) – лиофилизат 30 mcg (= 6 млн. UI) с разтворител (оп. 1 бр.). ● **Rebif® 44** (Serono Europe Ltd) – разтвор за инжектиране 12 млн./UI/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 3 бр.). *Разрешени от EMA.*

▼ Продуктът има t<sub>1/2</sub> 10 h и t<sub>max</sub> 3–15 h.

**Показания:** Пациенти с МС, които са имали поне 2 пристъпа на нерологична дисфункция през последните 3 г., без доказателства за прогресиране между пристъпите.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Приложение:** Инжектира се *мускулно* в доза 30 mcg (= 6 млн. UI) *един път седмично*. Препаратът се разтваря *ex tempore*. При температура от 2 до 8 °С той може да се съхранява в продължение на 6 h. Грипоподобните симптоми, които понякога може да се наблюдават в началото на терапията, се отстраняват с парацетамол. Той трябва да информира своевременно своя лекуващ лекар, ако изпитва депресивни симптоми или има суицидни намерения. Болните трябва да избягват продължителното излагане на слънце.

**Взаимодействие:** Avonex понижава клирънс на зидовудина и увеличава неговата токсичност.

**Нежелани реакции:** Тахикардия, синкоп, ХСН (рядко); главоболие, летаргия, депресия, емоционална лабилност, възбуда, суицидни идеи, сомнолентност, объркване; алопеция; хипокалиемия; гадене, повръщане, анорексия, диария, хронична загуба на т.м.; левкопения, тромбоцитопения, анемия (обикновено дозозависима, но не много тежка), преходно умерено повишаване на серумните нива на чернодробните ензими; мускулна слабост; увреждане на ретината; грипоподобни симптоми (фебрилитет, гадене, общо неразположение, миалгия). При *предозиране* се наблюдават депресия, грипоподобни симптоми, миелосупресия. Лечението е поддържащо. *Локалните НЛР*, предизвикани от Avonex®, се изразяват със зачервяване и болка в областта на инжектиране (до 80% от случаите). В експерименти с маймуни е установено дозозависима абортивна активност на препарата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към IFN-b, човешки албумин или други компоненти на Avonex, тежки депресии, суицидни намерения, неадекватно контролирана епилепсия.

#### INTERFERON BETA-1b (АТС код: L03AB08)

● **Betaferon** (Schering AG) – лиофилизат 0,3 mg (= 9,6 млн. UI) в стъклени флакони с вместимост 3 ml, плюс 2 ml разтворител (0,54% натриев хорид) в стъклени флакони (оп. по 15 бр.). Съхранява в хладилник при температура 2–8 °С. ▼ Interferon beta-1b представлява *негликонизирани форма на човешки интерферон бета*, при който в 17-та позиция е въведен серин. Плазменият полуживот е 5 h. Инжектирането на Betaferon през ден не води до повишаване на неговите плазмени концентрации и по време на лечението фармакокинетиката не се променя. Абсолютната бионаличност при *подкожно* приложение на препарата е около 50%. ▲ Интерферон бета-1b има антивирусен и имуномодулиращ ефект, но механизмите, по които той действа при мултипленната склероза не са добре изяснени. Имуномодулиращият ефект на препарата се медира чрез неговото взаимодействие със специфични клетъчни рецептори, разположени на повърхността на човешките клетки. Свързването на интерферон бета-1b с тези рецептори индуцира експресията на голям брой генни продукти. Част от тях са установени в серума и клетъчните фракции на кръв от болни с МС, лекувани с интерферон бета-1b. Интерферон бета-1b намалява афинитета на свързване и засилва интернализацията и броя на рецепторите по отношение интерферон-гама (имунен интерферон). Той засилва също супресорната активност на мононуклеарните лимфоцити в периферната кръв. Интерферон бета-1b намалява действието на антителата срещу основните компоненти на миелина.

**Показания:** Пристъпно-ремисивна и вторично прогресираща МС. При *пристъпно-ремисивна форма* препаратът намалява честотата и тежестта на клиничните пристъпи при амбулаторни пациенти (пациенти, които могат да се движат

самостоятелно), ако те през последните две години са имали най-малко два пристъпа на неврологична дисфункция, последвани от пълно или частично възстановяване. При такива болни Betaferon намалява с около 30% честотата и тежестта на клиничните пристъпи, както и на броя на хоспитализациите, свързани с МС. Наблюдава се също удължаване на ремисиите. Няма клинични данни за ефекта на препарата по отношение продължителността на екзацербациите, симптоматиката между отделните обостряния, инвалидизацията и прогресирането на заболяването. При *вторично прогресираща форма* на МС Betaferon забавя развитието на заболяването и намалява значително честотата на клиничните пристъпи. Не всички пациенти се повлияват от лечението с Betaferon. При някои от тях дори е наблюдавано влошаване на пристъпите въпреки лечението. Засега няма клинични критерии, чрез които може да се предвиди липсата на терапевтичен ефект или влошаване при отделния пациент. Все още ефектът на Betaferon® не е проучен при пациенти с *първично прогресираща форма* на МС.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Приложение:** Разтворът за подкожно инжектиране се получава по асептичен начин като във флакона, съдържащ 0,3 mg Betaferon®, се добави 1,2 ml разтворител. Полученият по този начин разтвор съдържа 0,25 mg/1 ml (= 8 млн. UI/1 ml). Препоръчва се той незабавно да се инжектира, но проучванията показват, че инжекционният разтвор може да се съхранява в хладилник при температура 2–8 °C в продължение на 3 h. При възрастни пациенти (>18 г.) препоръчаната доза Betaferon с *пристъпно-ремисивна или вторично прогресираща форма МС* е 0,25 mg (= 8 млн. UI), които се съдържат в 1 ml от получения разтвор, инжектирана *подкожно през ден*. Местата за подкожно инжектиране са ръце, корем, бедра, ханш. Оптималната дозировка на Betaferon и продължителността на терапията не са изяснени. При *пристъпно-ремисивна форма* на МС ефикасността на препарата не е достатъчно доказана за повече от две години. При *вторично прогресираща форма* на МС е отчетена терапевтична ефикасност в условията на контролирано клинично проучване за период от 2 г., а за период от 3 г. данните са ограничени. Поради това е необходимо при всички пациенти да се прави цялостна клинична оценка на всеки 2 г. Лекуващият невролог трябва да преценява индивидуално при всеки отделен пациент необходимостта от продължително лечение. Засега няма данни за приложение на лекарствения продукт за период по-дълъг от три години. Не се препоръчва лечение с Betaferon на пациенти с *пристъпно-ремисивна форма* на МС, които са имали по-малко от 2 пристъпа през последните 2 г. Пациентите, на които предстои терапия с Betaferon, трябва да бъдат информирани, че като НЛР могат да се появят *депресии и суицидни намерения*, за които те трябва незабавно да съобщат на лекуващия лекар. В редки случаи тези симптоми могат да доведат до опит за самоубийство. Пациентите с такива странични прояви трябва да се проследяват отблизо и да се обсъди евентуалното спиране на лечението. Преди началото на лечението с Betaferon и по време на самото лечение на пациентите трябва да бъде изследвана редовно ПКК с диференциално броене на левкоцити и плазмените нива на чернодробните трансамини.

**Взаимодействия:** Интерфероните намаляват активността на чернодробните CYP450 изоензими. Betaferon трябва да се комбинира внимателно с други лекарства с тесен терапевтичен индекс и метаболизиращи се при участие на CYP450, напр. антиепилептични лекарства. Може да се очаква, че хематотоксичните лекарства (хлорамфеникол и др.) ще засилят НЛР на Betaferon върху хемопоезата.

**Нежелани реакции:** В началото на лечението с Betaferon НЛР са чести, но те постепенно отзвучават. Най-чести са грипоподобните НЛР (фебрилитет, разтрисане, главоболие, миалгия, артралгия, общо неразположение, изпотяване). Чести са също и локалните реакции в мястото на инжектиране – зачервяване, подуване, промяна в цвета, възпаление, болка, свръхчувствителност, некроза, лимфаденопатия. Ако се появи някакво нарушение на целостта на кожата, което може да бъде свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, пациентът трябва да се консултира с лекар преди да продължи терапията с Betaferon. Други по-редки НЛР: тахикардия, сърцебиене, кардиомиопатия; повишаване на артериалното налягане; кашлица, бронхоспазм, задух; анафилактични реакции; болки в корема, диария/запек, гадене, повръщане; повишаване серумните нива на трансаминазите и триглицеридите; хепатит; панкреатит; потене, кожни обриви, сърбеж, алопеция; миастения, миалгия; микционни смущения; дисменорея, метрорагия, нарушения в менструационния цикъл, импотенция; болки в гърба, гръдният кош и крайниците; анемия, левкопения, тромбоцитопения, левкопения, лимфодулопатия; нарушения на щитовидната функция. При някои пациенти, употребата на Betaferon може да доведе до НЛР от страна на ЦНС (световъртеж, главоболие, депресия със или без суицидни намерения, безсъние, напрегнатост, конвулсии, обърканост, деперсонализация), които да се отразят на *способността за работа с машини и шофиране*. В редки случаи при лечение с Betaferon се наблюдава панкреатит, който обикновено се съпровожда от хипертриглицеридемия. **Противопоказания:** Бременност, кърмене, пациенти под 18 г., свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета, човешки албумин или манитол; болни с анамnestични данни за тежка депресия и/или суицидни опити; пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване; болни с недобре контролирана епилепсия.

## PEGINTERFERON ALFA-2a – INN (АТС код: L03AB11)

● **Pegasys®** (F. Hoffmann-La Roche Inc) – разтвори по 135 mcg/0,5 ml и 180 mcg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 и 4 бр.). ▲ Пегасис е рекомбинантен *пегилиран интерферон* (пегинтерферон) алфа-2a, получен посредством конюгиране на PEG-фракцията и IFN alfa-2a. Основните ефекти на Пегасис са *противовирусен и антипролиферативен*. Тези ефекти са подобни на ефектите на естествените (непегилирани) интерферони. По-голямата м.м. и специфичната структура на Пегасис детерминират коренно различните му *фармакокинетични особености*. Титърът на HCV RNA се понижава 2 пъти при болни с хепатит С, които отговарят на лечение със 180 mcg Пегасис. Първата фаза на понижаване възниква 24 до 36 h след първата доза Pegasys. Втората фаза се проявява през следващите 4 до 16 седмици при пациенти, които постигат траен отговор. При пациенти, лекувани с комбинацията ribavirin и Пегасис, респ. IFN alfa-2a, рибавирин няма значителен ефект върху началната вирусна динамика в първите 4 до 6 седмици.

**Показания:** Хроничен хепатит С.

**Приложение:** Препоръчаната доза е 180 mcg 1 път седмично. Препаратът се инжектира *подкожно* в областта на корема или бедрото в комбинация с перорален рибавирин или като монотерапия. ДД рибавирин в комбинация с Пегасис е съответно 1 g при т.м. < 75 kg и 1,2 g при т.м. ≥75 kg. Продължителността на комбинираното лечение с рибавирин при *хроничен хепатит С* зависи от вирусния генотип. При пациенти с генотип 1 тя е 48 седмици. Пациенти с генотип, различен от 1, могат да бъдат лекувани до 24 седмици. Продължителността на монотерапията с Пегасис е 2 г. При проява на НЛР най-често е нужно дозировката на Пегасис да се намали на 135 mcg s.c. 1 път седмично. Дозата на Пегасис трябва да се намали при брой на неутрофилите под 0,75.10<sup>9</sup>/l. При пациенти с абсолютен брой на неутрофилите под 0,5.10<sup>9</sup>/l лечението трябва временно да се преустанови до повишаване на броя им до 1.10<sup>9</sup>/l. В този случай лечението с Пегасис се подновява с начална доза 90 mcg, като броят на неутрофилите се мониторира. Терапията с рибавирин трябва да се спре при всеки от следните случаи: а) ако пациентът без значително ССЗ получи трайно понижение на хемоглобина до < 85 g/l; б) ако пациентът със стабилно ССЗ поддържа стойности на Hb < 120 g/l въпреки 4-седмично лечение с намалена доза. При отзвучаване на отклонението приложението на 600 mg дневно рибавирин може да се възстанови, а след това да се увеличи до 800 mg на ден. Не се препоръчва връщане към първоначалната дозировка. В случай на непоносимост към рибавирин, трябва да се продължи с монотерапия с Пегасис. При болни с бъбречно заболяване в терминален стадий началната доза Пегасис трябва да бъде 135 mcg. Доказано е, че при пациенти с компенсирани чернодробна цирроза (Child-Pugh A) Пегасис е безопасен.

**Нежелани реакции:** Умора, фебрилитет, схващане, локални реакции в мястото на инжектиране, астения, гадене, диария, коремна болка; анорексия, загуба на т.м.; артралгия, миалгия; главоболие, нарушения на съня, раздразнителност, депресия, вертиго, намалена концентрация на вниманието, тревожност; диспнея, кашлица; алоpecia, сърбеж, дерматит, ксеродермия. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препаратите или някое от помощните вещества; аутоимунен хепатит; тежко чернодробно увреждане или декомпенсирана чернодробна цирроза; ССЗ; деца до 3 г., поради помощната съставка бензилов алкохол; тежки психически нарушения; бременност, лактация.

#### PEGINTERFERON ALFA-2b – INN (АТС код: L03AB10)

●Pegintron® (Schering-Plough Europe) – лиофилизат по 50, 80, 100, 120 и 150 mcg във флакони, плюс разтворител 0,5 ml в ампули (оп. по 1 бр.). ●Pegintron® (Schering-Plough Europe, Belgium) – лиофилизат по 50, 80, 100, 120 и 150 mcg във флакони, плюс разтворител 0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. по 1 бр.). ▼ В препарата Pegintron рекомбинантният интерферон алфа-2b е ковалентно конюгиран с монометокси ПЕГ. По този начин се забавя неговата уринна екскреция и се удължава биологичния му полуживот. ▲ Активността на интерфероните се дължи на тяхното свързване със специфични рецептори, локализиращи се върху клетъчните мембрани. След свързване с техните рецептори интерфероните отключват сложна каскада от вътреклетъчни биохимични процеси, които включват индукция на определени ензими и предизвикват инхибиране на вирусна репликация, супресия на клетъчната пролиферация, засилване на фагоцитната активност на макрофагите и нарастване на лимфоцитната цитотоксичност спрямо таргетни клетки.

**Показания:** За лечение на *възрастни пациенти с хроничен хепатит С*, които имат повишени трансминази без ЧН и които са положителни за серумна HCV-RNA или анти-HCV. Най-ефективният метод за употреба на Pegintron при посочената индикация е в комбинация с рибавирин. Монотерапията с Pegintron се прилага при непоносимост към рибавирин или противопоказани за приложението му.

**Приложение:** Разтворите на Pegintron се приготвят *ex tempore*, но те запазват годност в продължение на 24 h, съхранявани в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Препаратът се инжектира по определени схеми *подкожно 1 път седмично*. (1) При **комбинирана терапия** Pegintron се инжектира s.c. в доза 1,5 mcg/kg/7 дни в комбинация Ribavirin (табл. L6).

Таблица L6. Дозироване на Pegintron и Ribavirin на пациенти с хроничен хепатит С

Телесна маса	Pegintron (s.c.)		Ribavirin (p.o.)	
	Концентрация на разтвора	Седмично приложение	Обща ДД	Брой капсули
<40 kg	50 mcg/kg	0,5 ml	800 mg	4 (по 2 сутрин и вечер)
40 до 50 kg	80 mcg/kg	0,4 ml	800 mg	4 (по 2 сутрин и вечер)
51 до 64 kg	80 mcg/kg	0,5 ml	800 mg	4 (по 2 сутрин и вечер)
65 до 75 kg	100 mcg/kg	0,5 ml	1000 mg	5 (2 сутрин и 3 вечер)
76 до 85 kg	120 mcg/kg	0,5 ml	1000 mg	5 (2 сутрин и 3 вечер)
>85 kg	150 mcg/kg	0,5 ml	1200 mg	6 (по 3 сутрин и вечер)

**Продължителност на комбинираната терапия.** При пациенти, инфектирани с хепатитен вирус С с генотип 1, които не са получили вирусологичен отговор до 12 седмици, вероятността от такъв отговор е малка. При генотип 1, ако пациентът покаже вирусологичен отговор през 12-ата седмица от началото на терапията, тя трябва да продължи още 9 мес. (или общо 48 седмици). При генотип 2 и 3 се препоръчва терапията да продължи 24 седмици. Приема се, че пациенти, които са инфектирани с генотип 4, се подават по-трудно на лечение; при тях е подходящо лечението да продължи както при генотип 1. (2) При **монотерапия** Pegintron се инжектира *подкожно* в доза от 0,5 или 1 mcg/kg/7 дни (табл. L7).

Таблица L7. Дозироване на Pegintron на пациенти с хроничен хепатит С

Телесна маса	PEGINTRON	0,5 mcg/kg	PEGINTRON:	1 mcg/kg
--------------	-----------	------------	------------	----------

	Концентрация на разтвора	Седмично приложение	Концентрация на разтвора	Седмично приложение
30–35 kg	50 mcg/05 ml	0,15 ml	50 mcg/05 ml	0,3 ml
36–45 kg	50 mcg/05 ml	0,2 ml	50 mcg/05 ml	0,4 ml
46–56 kg	50 mcg/05 ml	0,25 ml	50 mcg/05 ml	0,5 ml
57–72 kg	50 mcg/05 ml	0,3 ml	80 mcg/05 ml	0,4 ml
73–88 kg	50 mcg/05 ml	0,4 ml	80 mcg/05 ml	0,5 ml
89–106 kg	50 mcg/05 ml	0,5 ml	100 mcg/05 ml	0,5 ml
>106 kg	50 mcg/05 ml	0,4 ml	120 mcg/05 ml	0,5 ml

*Продължителност на монотерапията с Pegintron.* При пациенти, показали наличие на вирусологичен отговор през 12-ата седмица, терапията трябва да продължи поне още 3 мес. (т.е. нейната обща продължителност е 6 мес.). Решението за продължаване на монотерапията до 1 г., трябва да се основава на прогностични фактори (генотип, възраст >40 г., мъжки пол, мостова фиброза). **(3) Модифициране на дозата.** Ако по време на монотерапията с Pegintron или при комбинираната терапия с Ribavirin се появят сериозни НЛР или отклонения от клинично-лабораторните показатели, е необходимо, да се променят дозите на всяко от двете лекарства, докато НЛР отзвучат. Намалването на дозировката на Pegintron може да се осъществи чрез намаляване на предписаната доза с 50% или посредством използване на два пъти по-ниска концентрационна форма.

**Нежелани реакции:** Левкоцитопения, тромбоцитопения, хематурия, повишена склонност към инфекции (фебрилитет, треска, фарингит, кашлица, микционни смущения), замъглен визус, депресия, нарушения в съня, намалена концентрация на вниманието и мисловни затруднения, палпитации, болки в гърдите, повишена раздразнителност, обратима алоpecia, диария, суха кожа, миалгия, безапетитие, лесна уморяемост, кожни обриви, сърбеж. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Pegintron или друг вид интерферони, бременност, кърмене, анамнеза за тежко сърдечно заболяване, ХБН с КК под 60 ml/min, аутоимунен хепатит или анамнеза за аутоимунно заболяване, тежка чернодробна дисфункция или декомпенсирана чернодробна цироза, заболяване на щитовидната жлеза (ако не може да бъде контролирана медикаментозно), епилепсия и/или нарушена функция на ЦНС.

#### PEGINTERFERON beta-1a – INN (ATC код: L03AB13)

●Plegridy® (Biogen Indec Ltd) – инжекционни разтвори по 63 mcg/0.5 ml, 94 mcg/0.5 ml и 125 mcg/0.5 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* Показан за субкутанна терапия на пристъпно ремитентна МС у възрастни. Инжектира се подкожно през интервали от 2 седмици в областта на корема, ръката или бедрото. Започва се с 63 mcg. След 2 седмици се преминава на 94 mcg и след още 2 седмици се преминава на ПД 125 63 mcg/2 седмици. Може да предизвика грипозни симптоми, алергични НЛР, конгестивна СН, гърчове.

#### L03AC Интерлевкини (ILs)

**OPRELVEKIN\* – INN** (ATC код: L03AC02) – лиофилизирана субстанция 5 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони. Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °C, като не трябва да замръзва. ▲ Представява *rhIL-11*. Принадлежи към модификаторите на биологичния отговор. *Стимулира тромбоцитопоезата и мегакариоцитопоезата.* Има  $t_{1/2}$  около 7 h след подкожна апликация.

**Показания:** IL-11 повлиява благоприятно *тежка тромбоцитопения* (тромбоцити < 20 000  $\mu$ l) у пациенти, подложени на *химиотерапия във връзка с немиелоидни малигнени неоплазми.*

**Рискова категория за бременността:** C.

**Приложение:** Разтворът за инжектиране се приготвя *ex tempore*, като 5 mg субстанция се разтвора с 1 ml стерилна апиrogenна вода. Той трябва да се инжектира до 3-ия час от приготвянето му. **(1)** На възрастни се инжектира *подкожно* в ДД 50 mcg/kg в продължение на 10 до 21 дни (докато броят на тромбоцитите нарастне на  $\geq$  50 000  $\mu$ l). **(2)** ДД доза oprelvekin за деца варира от 75 до 100 mcg/kg s.c. при същите условия (продължителност на терапията от 10 до 21 дни, респ. докато броят на тромбоцитите достигне  $\geq$  50 000  $\mu$ l).

**Нежелани реакции:** Тахикардия (при 19 до 30% от пациентите), палпитации (14 до 24%), предсърдни аритмии (12%), периферни отоци (60 до 75%); главоболие (41%), замаяност (38%), безсъние (33%), умора, фебрилитет; кожни обриви (25%); анемия в 100% от случаите (проявява се 3 дни след започване на терапията и отзвучава 2 седмици след спиране на лечението); намаляване на т.м. (при 5% от лекуваните). **Противопоказания:** Свръхчувствителност към oprelvekin или някой от компонентите му.

#### L03AX Други имуностимуланти

**AMBINOR®** – перорален разтвор 10 ml в ампули (оп. 20 бр.). Съдържа аргинин, магнезий и пиридоксин. ХД, подобряваща физическата активност и концентрацията на вниманието. ДД: По 10 ml за възрастни.

**APITONIN®** (Балканфарма – Разград) – капсули, съдържащи 60 mg лиофилизирано пчелно млечице (оп. 20 бр.). ХД, съдържаща протеини, аминокиселини, въглехидрати, мазнини и поливитаминови (А, В, С, D, Е, К). Повишава физическия и психическия тонус и основната обмяна. Засилва апетита. На възрастни и подрастващи се препоръчва по 1 капсула преди хранене 3 пъти на ден, а на деца от 7 до 12 г. – по 1 капсула на ден. Може да предизвика зачервяване и сърбеж, кожни обриви, СЧ разстройства.



**BCG IMMUNOTHERAPEUTICUM** (АТС код: L03AX03)

● **Calgevax**<sup>®</sup> („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – лиофилизат в ампули, съдържащи 11.25 mg живи *Mycobacterium bovis* (оп. 10 бр.). ● **ImmuCyst**<sup>®</sup> (Sanofi Pasteur S.A.) – лиофилизат в стъклен флакон, съдържащ 81 mg живи BCG бактерии (произведени от субщам Connaught на *Bacillus Calmette-Guerin*) (BCG) плюс разтворител за приготвяне на инстиляционна суспензия в стъклен флакон (оп. по 3 бр.). ▲ Продуктите съдържат най-малко  $2.10^8$  живи BCG бактерии щам RIVM. Стимулират имунитета.

**Показания:** Аджвантна имунотерапия при повърхностен карцином на пикочния мехур след ТУР.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Приложение:** Препаратът се инстиляра интравезикално един път седмично в доза 1 флакон Calgevax, разтворен в 50 ml разтворител. Инстиляциите започват две седмици след ТУР на тумора и продължават с тази дозировка най-малко 6 седмици. Поддържащата терапия се провежда един път месечно в продължение на 12 мес. в същата дозировка. При всяка инстиляция инстиляраната в пикочния мехур BCG ваксина трябва да престои 2 h. При установяване на позитивна РРD-реакция преди започване на терапията с Calgevax трябва да се изключи активен туберкулозен процес. При предходни везикални инстиляции с Mitomycin трябва да се изчака период от най-малко 8 седмици преди да започне терапията с Calgevax.

**Взаимодействия:** Ефектът на препарата може да бъде намален при комедикация с имunosупресори.

**Нежелани реакции:** Повишаване на т.т., цистит, грипоподобни прояви, неразположение, грануломатозен простатит, орхит, епидидимит, уретрални обструкции, дизурични смущения, инконтиненция, хематурия, хепатит, пневмонит, BCG сепсис, кожен обрив, артралгии, артрит. **Противопоказания:** Анамнестични данни за активна туберкулоза, HIV-позитивни серологични изследвания. Продуктът не се прилага най-малко 24 h след провеждане на ТУР, везикална биопсия или травмираща катетеризация. Да се избягва комедикация с ГКС, имunosупресивни антинеопластични лекарства или салицилати. BCG не се инжектира подкожно, интрамускулно или интравенозно. В продължение най-малко на 7 дни след везикални инстиляции с препарата трябва да се избягват полови контакти.

**CEFATOX**<sup>®</sup> (АТС код: A03AX00) (Cefak KG) – ефервесцентни таблетки (оп. по 10, 20 и 40 бр.), съдържащи 350 mg сух пресован сок от *Echinacea purpurea*. ▲ Cefatox действа имуностимулиращо, изразяващо се в повишаване броя на левкоцитите и стимулиране на фагоцитозата.

**Показания:** Помощно средство за профилактика и лечение на рецидивиращи инфекции на ГДП.

**Приложение:** На възрастни и деца над 12 г. Cefatox се предписва в ДД 1 до 2 таблетки, разтворени във вода, а на деца от 4 до 12 г. – по 1 таблетка дневно.

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Нежелани реакции:** Рядко – екзантем, сърбеж, рядко лицев едем, диспнея, замайване, хипотония.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките, аутоимунопатии, HIV-инфекции, прогресиращи системни заболявания (туберкулоза, левкози, колагенози, MC), аутоимунопатии, фенилкетонурия.

**DEODAN**<sup>®</sup> (DeoDan) – прахообразен лиофилизат 3 g в сашета (оп. 5 бр.). Представява БАД, създадена на основата на изолирания от *българското кисело мляко* щам *Lactobacillus bulgaricus lb51*<sup>®</sup> (вж. Normoflor – гл. А16АХ). Освен това този биопродукт съдържа есенциални аминокиселини, нуклеотиди, нуклеозиди, органични полифосфати, мурамилпентапептиди и други компоненти, изолирани от клетките на същия щам. Деодан *стимулира регенеративните процеси* особено в стромалните клетки на костния мозък и вероятно действа като *неспецифичен имуномодулатор*. Той повлиява благоприятно *увреждания от химио- и лъчетерапия* при болни с малигноми. Допринася за *по-бързото възстановяване на организма след прекарани инфекции* (бактериални и/или вирусни). На *възрастни* се прилага в доза от 3 до 6 g в 50 до 100 ml вода два до три пъти на ден 30 min преди хранене. Приема се от 10 дни до няколко мес. Дозата за *деца* е 3 g два пъти на ден. при състояния на БН, ЧН или СН не е необходимо промяна на ДД.

**DOPPELHERZ ENERGI-TONICUM N**<sup>®</sup> (Queisser Pharma GmbH & Co) – разтвор във флакони по 250 ml, 500 ml, 750 ml и 1000 ml (оп. по 1 бр.). В 100 ml се съдържат: витамин В<sub>1</sub> 5 mg, витамин В<sub>2</sub> 5 mg, калциев пантотенат 16 mg, никотинамид 25 mg, витамин В<sub>6</sub> 5 mg, витамин В<sub>12</sub> 3,5 mg, фолиева киселина 0,3 mg, меден сулфат 0,1 mg, манганов сулфат 0,1 mg, морска сол 0,5 mg, глицерол-1(2)-дихидрогенфосфатна смес на двунатриева сол 271 mg, трижелезен амониев цитрат (съдържащ 16,5–18,5% желязо) 200 mg, холинов цитрат 222 mg, мед 1,2 g, инвертна захар 7,36 g, тинктура от имел 0,12 ml, тинктура от жълт кантарион 0,2 ml, тинктура от столетник 0,2 ml, тинктура от плодове на хмел 0,16 ml, тинктура от корени на валериана 0,16 ml, тинктура от глог 0,6 ml, тинктура от корени на ангелика, тинктура от портокалови кори, ароматна тинктура 0,16 ml, масло от розмарин 0,02 ml, масло от градински чай 0,02 ml и масло от маточина 0,04 ml. ▲ Действа *общотонизиращо* върху нервната и ССС.

**Приложение:** Назначава се орално по 20 ml 3–4 пъти дневно преди хранене и вечер преди лягане.

**Нежелани реакции:** Фотосенсибилизиращ ефект. **Противопоказания:** Болни с нарушено усвояване на желязо. Препаратът съдържа 15 об.% етанол, поради което не трябва да се предписва при пациенти с чернодробни заболявания, епилепсия, алкохолизъм; бременност, малки деца.

**DR. THEISS ECHINACEA FORTE**<sup>®</sup> (АТС кодове: L03AW05 и L07AX00) (Dr. Theiss Naturwaren GmbH) – орални капки по 50 и 100 ml в стъклени бутилки с апликатор – капкомер (оп. по 1 бр.). ▲ В 100 ml има 75,6 ml пресен сок от стръковете на *Echinacea purpurea*. *Стимулира освобождаването на IL-1, IL-6, TNF-β, макрофаги, гранулоцити и лимфоцити, засилва*

*фагоцитозата*. Повишава имунната защита на организма при бактериални и вирусни инфекции. Това се свързва със съдържанието на изобутиламиди, полиени, аскорбинова киселина, полизахариди, танини.

**Показания:** *Помощно средство* при рецидивиращи респираторни инфекции.

**Приложение:** Dr. Teiss Echinacea forte за възрастни и деца > 12 г. се предписва орално в доза 55 к (= 2,75 ml) 3–4 пъти дневно в продължение на 10 дни. След отваряне на флакона трайността на продукта е 4 седмици.

**Нежелани реакции:** Световъртеж, хипотензия, диспнея, ангиоедем. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към препарата, туберкулоза, СПИН, левкемия, МС, колагенози и други аутоимунни заболявания. Да се избягва приемането на препарата по време на бременност, лактация и при често повтарящи се инфекции на респираторните пътища с фебрилитет, поддържан повече от 3 дни, а също – при диспнея и гнойна експекторация, хронични вирусни инфекции, деца под 12 мес.

**ECHINACEA** (Swanson) – капсули 400 mg (оп. 100 бр.), съдържащи по 400 mg *Herba Echinaceae purpurea*. ХД – фитоимуностимулант. На възрастни се препоръчва в доза 1 капсула 3 пъти на ден в периодични курсове до 8 седмици.

**ECHINACEA Walmark®** (Walmark) – таблетки (оп. 30 бр.). ХД. В 1 таблетка се съдържат 132 mg сух екстракт от надземната част на *Echinacea purpurea* и 25 mg сух екстракт от *Eleutherococcus senticosus* (сибирски жен-жен). Подпомага имунната система и действа общотонизиращо. На възрастни се препоръчва по 1 таблетка след хранене 2–3 пъти на ден.

**ECHINACIN MADAUS®** (Madaus AG) – *пастили* 88,5 mg (оп. по 20 и 40 бр.); *дермален унгвент* 15% в алуминиеви тубички по 25 и 50 г (оп. по 1 бр.). Пастилите съдържат 88,5 mg изсушен и пресован течен екстракт от свежи стръкове на *Echinaceae purpureae*, а унгвентът – 1,6 g/g. ▲ Echinacin е БАД. Той действа като *неспецифичен имуностимулант*. Той предизвиква активиране на моноцитите и макрофагите, засилва фагоцитозата и увеличава освобождаването на цитокини, което води до увеличаване на имунокомпетентните клетки. Заедно с това се инхибира и хиалуронидазата.

**Показания:** *Пастили* – помощно средство при често повтарящи се инфекции на ГДП; *унгвент* – в комплексната терапия на трудно заздравяващи повърхностни рани.

**Приложение:** ① На възрастни се предписва по 1 пастил 3 до 4 пъти на ден. ② За деца от 6 до 12 г. дозата е 1 пастил 2 до 3 пъти на ден, а от 2 до 5 г. – 1 пастил 1 или 2 пъти на ден. Пастилите могат да се смучат, дъвчат или да се гълтат счели с малко течност. ③ Дермалният унгвент се прилага 2–3 пъти на ден в следните ЕД: възрастни и деца над 12 г. – лента от мехлема с дължина 2–3 cm; деца от 6 до 12 г. – лентата с дължина 1–1,5 cm и деца от 2 до 5 г. – лента с дължина 0,5–1 cm.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките (напр. парабени в унгвента) и при прогресиращи органични заболявания (СПИН, туберкулоза, левкоза, колагенози, МС и други аутоимунни заболявания).

**ESBERITOX N®** (АТС код: L03AX00) (Schaper & Brummer GmbH & Co. KG) – разтвор по 10, 50 и 100 ml във флакони; таблетки 3.2 mg (оп. по 50, 60 и 100 бр.). Съдържа *растителни гликопротеини с полизахаридна структура*, извлечени от *Herba Thujae occidentalis*, *Radix Echinaceae purpureae* и *Radix Baptisiae tinctoriae*. ▲ *Укрепва имунната система* при респираторни вирусни инфекции.

**Приложение:** На възрастни Esberitox N се предписва по 3 таблетки/8 h. При възрастни и деца над 12 г. трябва да се приемат 3 пъти дневно по 50 к; деца от 4 до 6 г. – 3 пъти по 15 к дневно; от 7 до 11 г. – 3 пъти по 25 к дневно. Един курс продължава 10 дни.

**Противопоказания:** Повишена чувствителност към растения от сем. Сенникови; прогресиращи системни заболявания (туберкулоза, левкози, колагенози, МС, СПИН).

**GINSENG ROYAL JELLY®** (China) – флакони 10 ml (оп. 10 бр.). ХД, съдържаща сок от прясно кралско зеле и екстракт от Жен-шен. ▲ Препаратът има стимулиращ ефект върху обменните процеси в организма, в резултат на което се подпомага растежа, тонизира се нервната система, регулира се функцията на ендокриниума.

**Показания:** Безсъние, астения, анорексия, силна отпадналост.

**Приложение:** По 10 ml на ден преди хранене.

**HERBION ECHINACEAE®** (KRKA, d.d. Novo mesto) – филмирани таблетки 170 mg (оп. 30 бр.). ▲ Представява *фитопроduct*, съдържащ изсушен сок от стръковете на *Echinaceae purpureae*. Биологично активни вещества са полизахариди, биофлавоноиди, алкамиди и производни на цихориновата киселина. *Herbion Echinaceae активира макрофагите и гранулоцитите и засилва фагоцитозата*. Увеличава размножаването на имунокомпетентни клетки (лимфоцити). Повишава плазмените нива на проперидин (респ. гама-глобулин).

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Показания:** Начални признаци на грип и простудни заболявания.

**Приложение:** (1) Препоръчаната дозировка при деца от 4 до 6 г. е 1 таблетка 2 пъти на ден, а при деца от 7 до 12 г. – по 1 таблетка 2 или 3 пъти на ден. (2) На деца над 12 г. и на възрастни се предписва по 1 таблетка 3–4 пъти на ден. Таблетките трябва да се разтварят в устата или да се гълтат с течност. За получаване на удовлетворителен ефект лечението трябва да е най-малко 8 дни.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към *Echinaceae purpureae*, други растения от сем. Многоцветни (лайка, арника, хризантема, невен) или някое от помощните вещества (малтитол, глицерол, повидон, глицерол), туберкулоза, левкоза, колагеноза, МС, СПИН.

#### GLATIRAMER ACETATE – INN (АТС код: L03AX13)

● **Brabio**<sup>®</sup> (Synthon BV) – инжекционен разтвор 20 mg/1 ml в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 7, 28, 30 и 90 бр.). ● **Сораконе**<sup>®</sup> (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – аминокиселинен инжекционен разтвор съответно 20 mg/1 ml (оп. по 7 и 28 бр.) и 40 mg/1 ml (оп. по 7 и 28 бр.) в предварително напълнени стъклени спринцовки (оп. по 3, 12 и 36 бр.). Продуктите се съхраняват при температура от 2 до 8 °С. Не трябва да се замразяват. Приготвеният за инжектиране разтвор има годност 8 h. ▲ Glatiramer acetate съдържа L-глутамат, L-аланин, L-тирозин и L-лизин. Предполага се, че той действа чрез модифициране на имунните процеси, участващи в патогенезата на МС.

**Показания:** Сораконе е показан за намаляване честотата на рецидивите при амбулаторни пациенти (които могат да се движат без чужда помощ) с *рецидивираща-ремитираща форма на МС*, при която през предшестващия двугодишен период са наблюдавани поне два пристъпа на неврологична дисфункция.

**Приложение:** Пациентите трябва да бъдат обучени в асептичното приготвяне и самоинжектиране на развора, като всеки ден трябва да избират различни места (корем, мишница, хълбоци, бедра). На възрастни препоръчаната доза Сораконе е 20 mg на ден. След първото инжектиране на продукта пациентът трябва да бъде наблюдаван от лекар поне 30 min. Продължителността на терапията се определя от лекуващия невролог.

**Взаимодействия:** Повишаване на честотата на локалните НЛР при комедикация с ГКС.

**Нежелани реакции:** Парене, еритем, по рядко – болка в областта на инжектиране; грипopodobен синдром, уртикария, сезонен ринит, главоболие, сърцебиене, тахикардия, хипертензия, екстрасистолия, гадене, запек или диария, анорексия, дисфагия, проктит, стоматит, кариеси, повръщане, езофагеални или ректални разязвявания, ентероколит, хепатомегалия, еозинофилия, спленомегалия, атаксия, обърканост, сомнолентност, нистагъм, болки в ухото, тендинит, бронхит, цистит, дисменорея, импотентност, аборт, вагинално кръвотечение, хематурия, бъбречни колики. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Сораконе или манитол (помощно вещество), първична или вторична прогресираща МС, пациенти под 18 г. (поради липса на клиничен опит), бременни, в периода на лактация, i.m. или i.v. приложение.

**IMMUNOCOMPLEX + ECHINACEA**<sup>®</sup> (Витаголд ООД) – капсули 430 mg (оп. 30 бр.). ХД, съдържаща аскорбинова киселина; цинков оксид; екстракти от Ехинацея, Андрографис и гроздови семки. Подпомага нормалното функциониране на имунната система. Приема се по 1 до 3 капсули на ден след хранене. Не се препоръчва на бременни и деца под 12 г.

**IMMUNOFAN**<sup>\*</sup> (АТС код: L03AX00) (Бионокс НПП) – инжекционен разтвор 50 mcg/1 ml в стъклени ампули (оп. 5 бр.); свещички 100 mcg (оп. 5 бр.); назален спрей, съдържащ 40 ЕД по 50 mcg с дозиращо устройство (оп. 1 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С. ▲ Имунофан е *синтетичен хексапептид* (аргинил-аспарагил-лизил-валил-тирозил-аргинин) с *имуностимулираща активност*. Притежава имунорегулиращ, детоксикационен и хепатопротективен ефект. Инактивира АФК. Действието на препарат започва в първите 2–3 h (бъра фаза) и продължава до 4 мес. (средна и късна фаза. По време на бързата фаза се проявява детоксикационния ефект на препарата, изразяващ се в засилване на антиоксидантните реакции посредством стимулиране на церулоплазмина, лактоферина и каталазата; нормализира се прекисното окисление на липидите, инхибира се разпада на мембранните клетъчни фосфолипиди и синтеза на арахидонова киселина. При хепатални токсични и инфекциозни увреждания се понижава трансминазната активност. По време на средната фаза ( респ. от 2–3-ия до 7–10-ия ден след апликация на препарата) се засилва фагоцитозата и унищожението на вируси и бактерии в организма. По време на късната или забавена фаза (от 7–10-ия ден до към 4-ия мес.) се проявява имунорегулиращия ефект на имунофан, като се възстановяват нормалните показатели на клетъчния и хуморалния имунитет. Продукцията на противовирусни и антибактериални антитела силно нараства, което дори е съизмеримо с това, предизвикано от някои ваксини. Важно предимство на имунофан е, че а разлика от ваксините той не влияя съществено върху продукцията на реактивни антитела от клас IgE и не засилва реакциите на свръхчувствителност от бърз (незабавен) тип. При вроден дефицит на IgA имунофан стимулира неговия биосинтез. Той потиска MDR на туморите и повишава тяхната чувствителност към цитостатици.

**Показания:** Като адювант при деца над 2 г. и възрастни при лечение и профилактика на имунодефицитни състояния (вкл. HIV инфекция, други хронични вирусни и бактериални инфекции, рак), холецистопанкреатит, септичен ендокардит, септична токсикоza, опортюнистични инфекции (цитомегалувирусна или херпесна инфекция, токсоплазма, пневмоцистоза, криптоспоридоза), интоксикации, хронични възпалителни заболявания (вкл. РА, псориазис, ХОББ) с различна етиология.

**Приложение:** (1) Мускулно или подкожно имунофан се инжектира в ДД 50 mcg 1 път на ден в продължение на 3 до 5 дни. (2) Ректално се прилага в ДД 100 mcg (1 свещичка) по различни схеми в курсова доза от 8 до 20 свещички. (3) При остри и хронични инфекциозно-възпалителни заболявания (съпроводени от симптоми на интоксикация и имунодефицит) или при опртюнистични инфекции имунофан се прилага *per nasi* в доза 50 g/12 h във всяка ноздра в продължение на 10 до 15 дни. (4) При хроничен вирусен хепатит или хронична бруцелоза той се прилага *per nasi* в доза 50 g/12 h във всяка ноздра в продължение на 10 до 15 дни, като за предотвратяване на рецидив терапевтичният курс се повтаря след 4 до 6 мес. (5) При HIV инфекция назално имунофан се прилага в доза 50 g/12 h във всяка ноздра в продължение на 10 до 15 дни, като след 2 до 4 седмици обикновено курсът се повтаря. (6) При пациенти с туморни метастази (III–IV стадий) с различна локализация имуфан се прилага *per nasi* в ДД 50 g във всяка ноздра в продължение на 8 до 10 дни. При наличие на изразени признаци на токсикоza курсът се повтаря.

**Нежелани реакции:** Рядко – алергични прояви. Продуктът е съвместим *in vivo* със стероидни и НСПВЛ.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, бременност, усложнена с rhesus конфликт, деца под 2 г.

**IMMUNOMIX PLUS**<sup>®</sup> (Aboca S.p.A.) – сироп за деца 210 g в бутилка (оп. 1 бр.); капсули за възрастни (оп. 50 бр.). *ImmuMix Plus* е ХД с *имуностимулиращ ефект*. В 20 ml сироп се съдържат: мултифракционен лиофилизиран екстракт от корен на *Echinacea pallida* – 120 mg, концентриран сок от плодове на черен бъз – 1620 mg и лиофилизирани слузни

вещества от листа на слез – 363 mg. На деца от 2 до 12 г. се препоръчва в ДД 0.5 ml/kg т.м., а на деца над 12 г. – по 20 ml, в продължение на 20 дни. В 2 капсули *ImmunoMix Plus* има: мултифракционен лиофилизиран екстракт от корен на *Echinacea pallida* – 161.6 mg, лиофилизиран сок от плодове на черен бъз – 121.2 mg и концентрат от кора на ункария – 202 mg. На възрастни се препоръчва ДД 2 капсули в един прием сутрин в продължение на 20 дни. При остри инфекции ДД при възрастни и деца може да се удвои, като се раздели на две ЕД. В този случай продуктът се приема ≤ 10 дни.

**IMUNOBOR®** (Borola) – капсули. Представява ХД, съдържаща биофлавоноиди. Използва се като адюватна имуномодулираща терапия на рекурентни бактериални уроинфекции. Назначава се по 1–2 капсули в продължение на 6 мес.

**IRS-19®** (АТС код: L03AX00) (Solvay Pharma) (не е в наличност) – интраназален спрей 20 ml във флакони, съдържащ 60 ЕД, съдържащи антигенен хидролизат от *D. pneumoniae*, *S. aureus*, *Gafrica tetragena*, стрепто-, менинго- и гонококи, *K. pneumoniae*, *Moraxella*, *H. influenzae* (тип В). ▲ IRS-19 е ваксина за интраназално приложение, действаща в областта на ГДП. Засега няма данни за нейната системна резорбция. IRS-19 увеличава съдържанието на лизозим и стимулира фагоцитозата. Повишава активността на имуноглобулините от тип А. Полипептидната структура на препарата предотвратява чувствителни антители в случаи на развитие на микробна алергия. Ефектът на препарата се проявява 1–2 ml след неговото приложение и продължава 1,5–2 h.

**Показания:** Ринит, фарингит, ларингит, инфекциозно-алергична бронхиална астма, остър тонзилит, бронхит, отит, бактериални усложнения след грип или други вирусни инфекции.

**Приложение:** IRS-19 се прилага *per nasi*. При впръскване на аерозола флаконът трябва да се държи вертикално. С профилактична цел IRS-19 се назначава по 2 впръсквания във всяка ноздра в продължение на 2 седмици. С лечебна цел в зависимост от възрастта се назначават 2–5 впръсквания на ден във всяка ноздра до отзвучаване симптомите на инфекцията.

**Нежелани реакции:** Понякога (в първите дни) – ринорея, кихане.

**KATRAPS™** (АТС код: L03AX00). Представява биопродукт, създаден на базата на BCG ваксината от проф. д-р Спартак Хаджиев (<http://www.spartakhadjev.com/>). ▲ Според проведените научни изследвания BCG ваксината съдържа фактор, наречен условно "HD96" с мощен имуностимулиращ и противотуморен ефект. Този фактор възстановява способността на макроорганизма да разпознава туморните клетки като чужди за него, спира тяхното размножаване и блокира влиянието им върху нормалните тъкани.

**Показания:** Най-добри клинични резултати са наблюдавани при РМЖ, КРК; рак на белия дроб, матката, яйчниците, стомаха, панкреаса, ларинкса, простатата, пикочния мехур; малигнен меланом; редица мозъчни тумори.

**Приложение:** Катрапс се прилага само в онкокабинетите в София, Пловдив и Варна. Инжектира се интрадермално в доза 0,1 ml (като Манту) през интервали от един до няколко месеца по определени терапевтични схеми. Ефектът му се проявява след 2 до 3 инжектирания и е дълготраен (месеци и години).

**Противопоказания:** По време на химио- или лъчетерапия; неподвижни и терминални пациенти.

**MAURERS KRÄUTERGARTEN ORIGINAL SCHWEDENBITTER AUS 32 KRAUTERN®** (Sebastian Stroh GmbH) – микстура във флакони по 100, 250 и 500 ml (оп. по 1 бр.). В 1000 ml шведска горчивка Маурерс има следните основни съставки: *Radix Zedoariae* 5 g, *Theriac* 5 g, *Manna* 5 g, *Radix Angelicae* 5 g, *Radix Carlinae* 2,5 g, *Myrrha* 2,5 g, *Camphor* 0,5 g, *Flos Croci* 0,1 g. ▲ При орално приложение продуктът стимулира кръвообращението и дишането, нормализира секреторната и моторната функция на стомаха и червата, подобрява функционалното състояние на черния дроб, жлъчните пътища и панкреаса. Действа антисептично и противовъзпалително върху лигавиците и спазмолитично върху гладката мускулатура, стимулира клетъчния метаболизъм. При външно приложение препаратът подобрява кръвоснабдяването на кожата и подкожните тъкани, действа антибактериално, подобрява елиминационната функция на кожата, облекчава ревматични и посттравматични болки.

**Показания:** Помощно средство с общотонизиращо действие при заболявания на СЧТ, черния дроб и жлъчните пътища, вегетативната и дихателната система.

**Приложение:** По 1 чаена лъжичка 2–3 пъти, разредена в 50 до 100 ml вода, чай или сок. Продуктът съдържа 43 об.% етанол. (респ. до 2 g етанол в ЕД) и може да забави реакциите при шофиране и работа с машини.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към някоя от съставките на шведската горчивка; бременност; деца до 6 г.; чернодробни заболявания, епилепсия, алкохолизъм, мозъчни увреждания.

**MEMOPLUS®** (Walmark) – таблетки (оп. 30 бр.). Всяка таблетка от ХД *MemoPlus* съдържа: магнезий – 100 mg, фосфатидилхолин (лецитин) – 100 mg, кофеин – 30 mg, стандартизиран екстракт от *Ginkgo biloba* – 10 mg и пиридоксин – 2 mg. Засилва концентрацията на вниманието, подобрява паметта, съдейства за по-бързо възстановяване след физическо и психическо изтощение. Приема се по 1 таблетка 2 пъти на ден (сутрин и в ранния следобяд) по време на хранене.

**PHYTIN®** (Софарма АД) – таблетки 250 mg (оп. 40 бр.), съдържащи кисела калциево-магнезиева сол на инозит-хексафосфорната киселина, 22% от която представлява органично свързан фосфор. ▲ Фитинът е растителен лецитин. Той се съдържа в пшеницата, овеса, ечемика, царевичката, фасула, граха, лещата, картофите, лука. Засилва апетита, активира обмяната на веществата, подобрява паметта, намалява умората, нормализира съня.

**Показания:** Астения, реконвалесценция; безсъние, изтощителни физически и психически натоварвания.

**Приложение:** По 250 mg орално 3 до 4 пъти дневно.

**PHYTOLEK IMMUNOCOMPLEX®** – капсули (оп. по 30 и 70 бр.) във флакони. ХД, съдържаща *Extractum Echinaceae 100 mg*, котешки нокът *250 mg*, витамин С *150 mg*, цинк *5 mg* и селен *0,025 mg*. Съчетава имуностимулиращ с антиоксидантен ефект. ДД: 1 до 3 капсули. Да не се приема без лекарско предписание от бременни и деца под 3 г.

**PUREX®** (Hasko-Lek S.A.) – крем 30 g (оп. 1 бр.). ▲ Представлява МИ, съдържащ полизахаридна фракция, извлечена от *Echinacea purpurea*. Полизахаридната фракция инактивира хиалуронидазата и повишава значително количеството на хиалуроновата киселина в третираните тъкани. Хиалуроновата киселина е основна ендогенна съставка на кожата. Тя засилва транспорта на есенциални нутриенти от кръвния ток към живите кожни клетки. Задържа вода, хидратира и омекотява кожата. Стимулира фагоцитозата, пролоферицията на фиброласти, реепителизацията и ангиогенезата, ускорява гранулацията.

**Показания:** Варикозни язви на подбедрицата, повърхностни декубитални рани, повърхностни рани от изгаряне, трудно-заздравяващи рани при пациенти със ЗД или с имунен дефицит, следоперативни и ампутиционни рани.

**Приложение:** Терапията започва след като раната бъде изчистена с физиологичен разтвор или кислородна вода от некротични тъкани и след преодоляване на евентуалната локална ранева инфекция. След почистване на раната следва нейното подсушаване с марлен тампон. Purex крем се нанася директно върху раната под форма на тънък слой и се покрива с марлена превръзка. Кремът се прилага 2 до 3 пъти на ден не повече от 8 седмици.

**RESPIVAX®** (АТС код: L03AX00)

● **Respivax Adult®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – таблетки 50 mg (оп. 30 бр.). ● **Respivax Children®** („БУЛ БИО – НЦЗПБ“ ЕООД) – таблетки 25 mg (оп. 30 бр.). В 1 таблетка има лиофилизат на убити бактериални тела на *N. catarrhalis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* и *K. pneumoniae* в количество 25 mg за деца и 50 mg за възрастни. ▲ *Respivax* е ваксина против бактериални инфекции на дихателната система. Нейният имуностимулиращ ефект се проявява 3–5 дни след орално приложение. Той се засилва през първата и втората седмица от приложението и продължава известно време след това. Като полимикробен имуностимулатор *Respivax* повишава естествената устойчивост на организма към различни инфекции на дихателните пътища. Има стимулиращо действие върху клетките на имунната система на червата и мезентериума и перибронхиално локализираните лимфоидни образувания в белия дроб.

**Показания:** Имунотерапия и имунопрофилактика на неспецифичните заболявания на дихателната система, особено при деца и възрастни, страдащи често от инфекции на носа, гърлото, тонзилите, фаринкса, ларинкса, синусите, бронхите, трахеята, белите дробове; алергия към противомикробни лекарства; инфекции, причинени от микроорганизми, резистентни към антибиотици.

**Приложение:** (1) *Respivax* се приема орално по 1 таблетка сутрин на гладно в продължение на 20–30 дни. На възрастни се предписват таблетки по 50 mg, а на деца от 3 до 14 г. – по 25 mg. При малки деца таблетките се разтварят във вода или мляко. (2) За получаване на продължителен ефект се преминава на ПД от 1 таблетка сутрин на гладно в продължение на 10 последователни дни месечно в продължение на 3 мес.

**Взаимодействия:** *Respivax* може да се прилага едновременно с противомикробни и други лекарства. При необходимост профилактичните или лечебните курсове могат да се повтарят. **Нежелани реакции:** Рядко – алергични прояви, субфебрилитет.

**RESVIROL®** („Екофарм Груп“ АД) – капсули 50 mg (оп. 30 бр.). ХД. В 1 капсула съдържа 50 mg богат на полифеноли екстракт от корени на дива японска пача трева (*Polygonum cuspidatum*). Неутрализира свободни радикали (АФК) в организма. Подпомага нормалното функциониране на сърцето, кръвоносните съдове, ЦНС, кожата, черния и белия дроб. Подобрява зрителната острота, укрепва костите. Благоприятно повлиява пациенти със ЗД. На възрастни се препоръчва в доза 1 до 2 капсули на ден по време на хранене.

**SIRIUS-D®** (Сириус-Д – Димитър Димитров) – прах в бурканчета. ХД, съдържаща аминокиселини от животински произход (аланин, аргинин, аспарагин), канела, каракум. Улеснява микроваскуларизацията и регенерацията на съединителната тъкан при остеопороза, коксартроза, инсулт, инфаркт, болест на Паркинсон, МС, язвен болест, гастрит. Оралната ДД е 250 mg/kg т.м. МДД е 30 g. ДД се разпределя в две ЕД, приети 1 h преди хранене, сутрин и вечер в продължение поне на 3 мес. Продуктът се приема с мляко, бульон, сок или вода.

**SOLCOTRICHOVAC\*** (АТС код: L03AX00) (ICN Pharmaceutical) – лиофилизат във флакони с вместимост 0,5 ml с разтворител. Съхранява се строго при температура в границите на 2–25 °С. Не трябва да замръзва. В 1 флакон (= една доза) има не по-малко от  $7 \times 10^9$  лиофилизирани лактобацили на вида *Lactobacillus acidophilus*, 5 mg реполимеризирана желатина и не повече от 0,2 mg консервант (фенол). ▲ *Solcotrichovac* възстановява и стабилизира нормалната влагалищна микрофлора и предизвиква продължителна протекция срещу трихомонасен рецидив и повторна инфекция. Лечението с препарата стимулира специфични и неспецифични имунни процеси. В резултат се предизвиква директна реакция срещу антигените в *Solcotrichovac* ( $H_2O_2$  негативни щамове на *Lactobacillus*) и се стига до пълно или частично изчистване на тези щамове. Увеличава се броят на физиологичните бактерии на Дъодерлайн. Вагиналната микрофлора се нормализира и се възстановява физиологичното рН на влагалището. Имуностимулацията със *Solcotrichovac* увеличава хуморалните антитела (IgG) срещу съдържащите се в препарата антигени. След лечение със *Solcotrichovac* концентрацията на IgA антителата във влагалищния секрет се повишава. Местните IgA антителата предотвратяват

прикрепването на влагалищните патогенни причинители към клетъчната стена на лигавицата. Solcotrichovac стимулира пролиферацията на Т-клетки.

**Показания:** Бактериални вагинози и рекурентни трихомониози при жените. Лечението със Solcotrichovac предотвратява повторни инфекции в около 80% от случаите.

**Приложение:** Solcotrichovac се инжектира *мускулно*. Преди употреба лиофилизатът във флаконите се смесва със стерилния разтворител и полученият изотоничен разтвор е годен за употреба. Схемата на приложение включва три инжектирания по 0,5 ml/2 седмици. След 1 г. се прави четвърто инжектиране в доза 0,5 ml.

**Нежелани реакции:** Локален еритем, подуване, болка в мястото на инжектиране; системни реакции – фебрилитет >37,8 °C, главоболие и отпадналост. **Противопоказания:** Остри инфекциозни заболявания; остър стадий на туберкулоза; остра левкоза; декомпенсирани сърдечни и бъбречни заболявания; СПИН; повишена чувствителност към съставките на препарата (бактериални антигени и фенол); гонорея, сифилис; бременност и кърмене (поради ограничения клиничен опит); деца под 15 г.

**SOLCOUROVAC\*** (АТС код: L03AX00) (Solco) – лиофилизат в ампули 0,5 ml с разтворител (оп. по 3 бр.). В 1 ампула (= 1 доза от 0,5 ml лиофилизат) има най-малко  $1.10^9$  от посочените в табл. L8 инактивирани микроорганизми. Помощни вещества са 1 mg алуминиев фосфат, 5 mg реполимеризирана желатина и 0,05 mg тимерозал. ▲ Solcourovac е полимикробактериален имуностимулант за терапия и профилактика на бактериални инфекции на пикочните пътища

Таблица L8. Микробиален състав на Solcourovac

Микроорганизъм	Брой
Escherichia coli	$7,5 \times 10^8$
Klebsiella pneumoniae	$3,75 \times 10^7$
Proteus mirabilis	$3,75 \times 10^7$
Proteus morganii	$1,5 \times 10^8$
Streptococcus faecalis	$25 \times 10^7$

**Показания:** Рекурентни инфекции на пикочните пътища от бактериален и/или стрептококов произход.

**Приложение:** Преди употреба лиофилизатът в ампулите се разтваря със стерилния разтворител. Получава се изотоничен разтвор, годен за употреба. Първоначалният курс на имунизация включва три мускулни (интраглютеални) инжекции по 0,5 ml през интервали от две седмици. След пауза от 1 г. се препоръчва четвърта инжекция от 0,5 ml.

**Взаимодействия:** Не се препоръчва прилагането на Solcourovac незабавно след реваксиниране с живи ваксини (BCG, против рубеола и др.). Имуносупресивните лекарства и лъчетерапията може да предизвика намаляване или изчезване на ефекта на препарата.

**Локални НЛР:** Зачервяване, подуване, болка. **Системни НЛР:** Повишаване на т.т. над 37,8 °C, главоболие, отпадналост; алергични прояви. **Противопоказания:** Остри инфекциозни заболявания; остър стадий на туберкулоза; остра левкоза; декомпенсирани сърдечни и бъбречни заболявания; СПИН; повишена чувствителност към съставките на препарата; бременност, кърмене; деца под 15 г.

**UROSTIM®** (АТС код: L03AX00) (БУЛ БИО – НЦЗПБ ЕООД) – таблетки за деца от 8 месеца до 14 г. по 25 mg и таблетки за възрастни по 50 mg (оп. по 30 бр.). Представява *лиофлизат* на убити бактериални клетки от *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* и *E. faecalis*. ▲ Като *полмикробен имуностимулант* Urostim засилва устойчивостта на организма срещу *уроинфекция* и намалява честотата и продължителността на антибиотичната терапия. Препаратът активира системния и локалния имунитет.

**Показания:** Рецидивиращи или хронични уроинфекции (цистити, пиелонефрити, уретрити, безсимптомна бактериурия) при деца и възрастни. Urostim е ефективен и при пациенти с потисната имунологична реактивност поради продължителна антибиотична терапия.

**Приложение:** При *остри рецидивиращи уроинфекции* едновременно с антибиотичната терапия Urostim се назначава в ДД 1 таблетка. Ваксината се приема сутрин на гладно до изчезване на клиничните симптоми, но не по-малко от 10 последователни дни. При *хронични или рецидивиращи уроинфекции* ДД е също 1 таблетка сутрин на гладно, но срокът на приложение на препарата е от 2 до 3 поредни месеца. След пауза от най-малко 3 мес. лечебният курс може да се повтори. За *профилактика на постоперативни уроинфекции* Urostim се предписва 1 мес. преди и 1 мес. след операцията в ДД 1 таблетка. При малки деца таблетките се разтварят в мляко или вода.

**Взаимодействия:** Комедикацията с имуносупресори отслабва ефективността на ваксината. **Нежелани реакции:** Алергични прояви. **Противопоказания:** Първите 3 гестационни месеца.

**ИМУНОСТОЛ–СМИЛО®** (Агенция по качество и безопасност на стоките "Смило") – желатинови капсули (оп. 30 бр.). Представява ХД, която в 1 капсула съдържа сухи екстракти: от листа на растящите в С. Америка растения пурпурна Ехинацея (*Echinacea purpurea* L.) – 100 mg и теснолистна Ехинацея (*Echinacea angustifolia* L.) – 50 mg, листа на Южно-Африканското растение червен храст (*Rooibos* – *Aspalanthus linearis* R. Dahlg.) – 10 mg и паразитиращата в Русия, Канада и САЩ по бялата бреза и други дървета медицинска гъба "Чара" (*Inonotus obliquus* Pilát) – 40 mg.

БАВ в Имуностол включват: аскорбинова киселина, биофлавоноиди, дихидрохалкони, тритерпени, меланин, полизахариди, бетулинови деривати и други фенолни производни със силна антиоксидантна активност. Продуктът *допринася за засилване на имунната система*. Оказва общо тонизиращо действие на организма *при пролетна умора, инфекциозни заболявания (простуда, грип, СПИН, хронични бактериални инфекции, псориазис), онкоболни по време и след химио- или лъчетерапия*.

При остри вирусни и бактериални инфекции на възрастни Имуностол се препоръчва в доза 3 x 1 капсула на ден след хранене. Профилактично той се приема 2 x 1 капсула на ден. На пациенти, подложени на химио-или лъчетерапия (респ. непосредствено след това), той се приема в ДД 1 до 2 капсули. Имуностол се отличава с добра поносимост. Противопоказан е при данни за повишена чувствителност към някоя от съставките, бременност и кърмене.

**МАОЛО®** (Агенция по качество и безопасност на стоките "Смило") – желатинови капсули (оп. 30 бр.). Представява ХД, която в 1 капсула съдържа сухи екстракти: от цвят от хибискус (*Hibiscus sabdariffa* L.) – 40 mg, ядки от сибирски кедър (*Pinus Sibirica* Krylov) – 25 mg, коренище от куркума (*Curcuma longa* L.) – 18 mg, листа от майорана (*Origanum majorana* L.) – 15 mg, семена от кардамом (*Elettaria cardamomum* L.) – 12 mg, цветовете от шафранов минзухар (*Crocus sativus*) – 10 mg, листа от естрагон (*Artemisia dracunculus* L.) – 10 mg, семена от кориандър (*Coriandrum sativum* L.) – под 2 mg, листа от девесил (*Levisticum officinale* Koch) – под 2 mg, стръкове от неаполитански магданоз (*Petroselinum neapolitanum* Mill.) – под 2 mg, стръкове от исоп (*Hyssopus officinalis* L.) – под 2 mg, талус от исландски лишей (*Lichen islandicus* L.) – под 2 mg. Използваните растителни дроги са съобразени с изискванията на ЕФ.

Главните БАВ в Маоло са *биофлавоноидите*, притежаващи капиларотонично, антихеморагично, антиоксидантно, хемопоеитично и общо биостимулиращо действие. Продуктът обогатява хранителния режим по време и след химиотерапия или радиотерапия и постхепатитни състояния. Той допринася за поддържане на нормалните нива на хемоглобина, неутрофилите и тромбоцитите.

Препоръчва се като *адювантно средство при леки до умерено тежки левкоцитопении, свързани с химио- или лъчетерапия, Ходжкинов лимфом, постхепатитни състояния, трансплантация на костен мозък*. С Маоло добре се повлияват и тромбоцитопениите. При възрастни профилактично той се приема по 1 капсула на ден след хранене. При включване в химиотерапевтични протоколи като адювантно средство Маоло се приема в доза от 1 до 2 капсули 3 пъти на ден, в зависимост от броя на левкоцитите и ПКК. При нисък хемоглобин обаче още в началото трябва да се използва МДД (3 x 2 капсули) в продължение на 30 до 45 дни. След завършване на ХТ или лъчетерапията Маоло следва да се приема още 60 до 90 дни, като неговата ДД постепенно се намалява, до трайно възстановяване на ПКК. Продуктът е нетоксичен и има много добра поносимост. Той не трябва да се използва при данни за повишена чувствителност към някоя от съставките, бременност или кърмене.

## **L04** ИМУНОСУПРЕСОРИ

☞ Имуносупресорите потискат имунния отговор на организма на различни равнища до достигане на *“придобита имунна толерантност”*. Имуносупресивната терапия е показана за **потискане на реакцията на отхвърляне при органна трансплантация** (костен мозък, черен дроб, бъбреци, панкреас, бели дробове, сърце и др.), при **автоимунни заболявания** (остри гломерулонефрити, хепатити, lupus erythematosus disseminatus, липоидна нефроза, автоимунна хемолитична анемия, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, ендемогенен увеит, тежки форми на РА и др.), **изоимунни нарушения** (за профилактика на Rh-хемолитична анемия у новородени), лечение на псориазис, адювантна терапия при малигнени неоплазми и др.

☞ Имуносупресивната терапия е свързана с **повишен риск за развитие на малигнени лимфоми и опортюнистични инфекции** (*предизвикани от Pneumocystis carinii* и др.). Може да се наблюдават още: СЧ дискомфорт, периферни отоци, промени в артериалното налягане, анемия, главоболие, хиперкалиемия, хиперхолестеролемия, респираторни и уроинфекции, алергични реакции, дихателна и СН.

### **L04A** Селективни имуносупресори

#### **L04AA** Селективни имуносупресори

**АВАТАСЕРТ – INN** (АТС код: L04AA24)

● **Orencia®** (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) – прах 250 mg за приготвяне на инжекционен разтвор. ▲ Абатацепт е първият селективен модулатор на основните ко-стимулиращи сигнали, необходими за пълното активиране на Т лимфоцитите, прилаган за лечение на РА. Пълното активиране на Т лимфоцитите изисква два сигнала, изпратени от антиген съдържащите клетки: разпознаване на специфичния антиген чрез рецептора на Т клетката (сигнал 1) и втори, ко-стимулиращ сигнал. Основният ко-стимулиращ път включва свързването на CD80 и CD86 молекулите, разположени върху повърхността на антиген-съдържащите клетки с CD28 рецептора върху Т лимфоцитите (сигнал 2). Абатацепт селективно инхибира този ко-стимулиращ път чрез специфично свързване с CD80 и CD86 и отслабва имунния отговор. В комбинация с метотрексат е **показан** за лечение на умерен до тежък *активен РА при възрастни*, които са имали недостатъчен отговор или непоносимост към други БМАРЛ, вкл. най-малко един инхибитор на TNF-α. При РА абатацепт се прилага самостоятелно или в комбинация с БМАРЛ, но трябва да се избягва комедикацията с апакинга или TNF-alfa антагонисти поради риск от развитие на тежки инфекции. Ефективен е още при *псориазис и органна трансплантация*. *Инфузира се венозно* за 30 min в следните ДД: < 60 kg – 500 mg; ≥ 60 kg до ≤ 100 kg – 750 mg; > 100 kg – 1000 mg.

**АЛЕМТУЗУМАВ – INN** (АТС код: L04AA34)

● **MabCampath®** (ILEX Pharmaceuticals Ltd; Schering AG) – концентрат за инфузия 30 mg/3 ml в флакон (оп. 3 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С. *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение*. ▲ Представява хуманизирано IgG<sub>1</sub>кappa моноклонално антитяло, специфично за 21–28 kD лимфоцитния гликопротеин CD52, експресиран главно върху повърхността на нормални и малигнени периферни клетъчни В и Т

лимфоцити. Получава се по генноинженерен метод от култура клетъчна суспензия от яйчник на китайски хамстер в подходяща хранителна среда. Alemtuzumab предизвиква лизиране на лимфоцитите, без да уврежда НРСТ. Подобрява качеството на живот и увеличава преживяемостта.

**Показания:** Пациенти с ХЛЛ, при които е било проведено лечение с алкилатори, но не е постигнат достатъчен клиничен отговор или е постигната само кратка ремисия (< 6 мес.) при лечение с флударабин.

**Рискова категория за кърмене:** L4.

**Приложение:** Инфузионният разтвор се получава, като необходимото количество (респ. ЕД) концентрат, аспириран от флакона, се прибави към 100 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза. За пълно смесване на разределения разтвор трябва инфузионният сак леко да се обърне няколко пъти. Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат заедно с MabCampath или ако се вливат едновременно, следва да се използват различни венозни пътища. При приготвяне на инфузионния разтвор трябва да се използват ръкавици от латекс и предпазни очила. Всички венозни инфузии на MabCampath продължават около 2 h. През първата седмица от лечението препаратът се прилага в нарастващи дози: 3 mg първия, 10 mg втория и 30 mg третия ден. Ако поносимостта на пациента е добра, MabCampath се прилага по 30 mg три пъти седмично в продължение на не повече от 12 седмици. В повечето случаи най-добре изразен клиничен ефект се постига между 4-ата и 12-ата седмица. В случай, че се равие тежка инфекция или остра хематологична токсичност химиотерапията с MabCampath се спира до отзвучаване на тези НЛР. При пациенти с тромбоцити под 25 000/ $\mu$ l или с абсолютен неутрофилен брой под 250/ $\mu$ l се препоръчва прекратяване на терапията. Не са провеждани изследвания за лечение на деца под 17 г., пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане. MabCampath не трябва да се прилага три седмици преди или след лечение с друг антинеопластичен химиотерапевтик.

**Локални НЛР:** Болка, разраняване и дерматит в областта на инжектиране. **Системни НЛР:** Втрисане, фебрилитет, умора, анорексия, спиналгия, болка в гръдния кош, орален едем, грипopodobни симптоми; хипотензия, тахикардия, вазоспазъм, палпитации, зачервяване на кожата, рядко – ОМИ, сърдечен арест, предсърдна фибрилация, SV тахикардия, периферна исхемия; главоболие, загуба на вкуса, тремор, хипоестезия, световъртеж, хиперкинезия, конюнктивит, парестезии, ендокталмит, глухота, шум в ушите; объркване, безпокойство, сомнолентност или безсъние, депресия, личностни промени, абнормно мислене, деперсонализация; гадене, повръщане, диария или запек, коремна болка, кръвотечение от СЧТ, стоматит, гингивит, язви на езика, мукозит, гастроентерит, флатуленция, хълцане, ксеростомия; гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения, левко- и лимфопения, костно-мозъчна аплазия, ДИК, елиптаксис, кръвене от венците; хипонатриемия, хипокалиемия, хипокалциемия, дехидратация, загуба на т.м., жажда, влошаване на ЗД, периорбитален едем; лимфоподобни увреждания; болки в костите, артралгия, миалгия; сепсис, *Herpes simplex*, цитомегаловирусна инфекция, *Pneumocystis carinii* пневмония, монилиаза, микози, бактериални и други инфекции; задух, пневмонит, бронхоспазъм, кашлица, хипоксия, инфекции на ГДП, белодробен оток, белодробен инфаркт, фарингит, бронхит, ларингит; уртикария, кожни обриви, сърбеж, усилено изпотяване, еритематозен и булозен обрив, дерматомикоза, онихомикоза; уроинфекции, хематурия, полиурия, *incontinentia urinae*, намалена диуреза. **Противопоказания:** Повишена чувствителност или анафилактични реакции спрямо MabCampath, миши протеини или някое от помощните вещества; пациенти с активна системна инфекция, вкл. HIV или с активно вторично малигнено заболяване; бременност; кърмене, деца под 17 г. На пациентите се препоръчва да не се имунизират с противогрипна ваксина по време на ХТ с MabCampath и не по-малко от 1 г. след нея.

#### APREMILAST – INN (АТС код: L04AA32)

● **Otezla**<sup>®</sup> (Celgene Europe Ltd) – филмирани таблетки по 10, 20 и 30 mg (оп. по 56 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Апремилиаст блокира ензима PDE4 с ключова роля в имунната система и особено в биосинтеза на проинфламаторни цитокини, които участват в патогенезата на псориазиса.

**Показания:** Самостоятелно или в комбинация с БМАРЛ за лечение на възрастни с псориазисен артрит при неуспешна предходна терапия.

**Приложение:** Лечението започва с ДД 10 mg в един орален прием, която постепенно през интервали от 7 дни се повишава. Препоръчаната ГД най-често е 30 mg два пъти на ден. При болни със силно УБФ се използват по-ниски ДД. Ако в първите 6 мес. от стартиране на терапията няма клиничен отговор, е необходимо нейното преразглеждане.

**Нежелани реакции:** Диария, гадене, отпадналост, инфекции на ГДП, тензионно главоболие. Апремилиаст не трябва да се приема по време на бременност.

#### BARICITINIB – INN (АТС код: L04AA37)

● **Olumiant**<sup>®</sup> (Eli Lilly Nederland B.V.) – филмирани таблетки по 2 и 4 mg (оп. по 14, 28, 35, 56, 84 и 98 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Баричитиниб е селективен и обратим инхибитор на Janus киназа 1 и 2. Тези ензими пренасят интрацелуларните сигнали от мембраните клетъчни рецептори за редица цитокини и растежни фактори, участващи в хематопоезата, възпалението и имунитета. Баричитиниб модулира посочените сигнални пътища чрез частично инхибиране на активността на Janus киназа 1 и 2 и отслабва възпалителния процес.

**Показание:** Самостоятелно или в комбинация с метотрексат за лечение на умерено тежък до тежък РА при възрастни пациенти, неповлияли се от други БМАРЛ или с непоносимост към тях.

**Приложение:** Препоръчва се терапията да започне с 4 mg на ден баричитиниб в 1 орален прием. ДД от 2 mg е подходяща за болни  $\geq 75$  г., а също за пациенти с рецидивиращи инфекции. Същата ДД може да се прилага и като поддържаща терапия, ако вече е постигнат траен контрол на активността на РА. Терапията може да стартира при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите по-голям от  $0,5 \times 10^9$  клетки/l, абсолютен брой на неутрофилите  $> 1 \times 10^9$  клетки/l и хемоглобин  $> 8$  g/dl. Препоръчителната ДД баричитиниб при КК от 30 и 60 ml/min е 2 mg. При леко до умерено УЧФ дозировката на препарат не се променя.



**Нежелани реакции:** Неутрпения, тромбоза, уроинфекции, *herpes simplex*, *herpes zoster*, акне, гадене, елевация на плазмените аминотрансферази и креатинфосфокиназа, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия.  
**Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, тежко УЧФ, КК < 60 ml/min, бременност, кърмене, пациенти < 18 г.

**BELIMUMAB – INN** (АТС код: L04AA26)

● **Benlysta®** (Glaxo Group Ltd) – прах 120 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 5 ml (оп. 1 бр.); прах 400 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон с вместимост 20 ml (оп. 1 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▼ МПК от 313 mcg/ml белимуаб е измерена по време или малко след прекратяване на венозната инфузия. Общият Vd на препаратите е 5.29 литра. Липсват клинични изпитвания за неговия метаболизъм. Предполага се, че белимуаб се разгражда от протеазите до късоверижни пептиди и аминокиселини. Неговият  $t_{1/2\alpha}$  е 1.75 дни, а  $t_{1/2\beta}$  е 19.4 дни. Системният му клирънс е 215 ml/24 h. ▲ Белимуаб е получен по рекомбинантна ДНК технология. Той представлява MAB от групата IgG<sub>1L</sub>. Блокера свързането на разтворимия човешки В лимфоцит-стимулиращ протеин (BLYS) с неговите рецептори, разположени по повърхността на клетъчните мембрани на В-клетките. BLYS принадлежи към фамилията на TNF-цитокините. BLYS играе съществена роля в осигуряване преживяемостта на В-клетките. *В резултат на неговото действие се ограничава диференцията на В клетките в имуноглобулин-продуциращи плазматични клетки.* Експресията и секрецията на BLYS се потенцира от инфламаторни цитокини (IL-2, IFN-γ и TNF-α). При повишаване плазмените нива на BLYS се засилва продукцията на автоантитела и се наблюдава екзацербация на СЛЕ. При пациенти с хипергамаглобулинемия е наблюдавано нормализиране на нивата на IgG до 52-ата седмица с 49% при терапия с белимуаб, което е с 29% повече в сравнение с плацебо-групата. В дългосрочно 172-седмично разширено проучване е наблюдавано значимо и устойчиво понижение на различните подтипове В клетки и плазмените нива на IgG. Ефикасността на белимуаб е оценена в две рандомизирани, двойнослепи плацебо-контролирани проучвания при 1684 болни с диагноза СЛЕ според критериите за класификация на Американския колеж по ревматология. От изпитването са изключени пациенти с активен лупус нефрит и активен лупус на ЦНС. И в двете клинични проучвания първичната крайна точка за терапевтична ефикасност е оценена след 52 седмици. Ретроспективният (post hoc) анализ показва високо ниво на терапевтичен отговор при пациенти, позитивни за анти-двойно верижни ДНК антитела и с ниски нива на комплемента в началото на проучването.

**Показания:** За допълваща терапия на възрастни пациенти с *автоантитяло-позитивен системен лупус еритематозус (СЛЕ) с висока степен на активност* (наличие на положителни антидвойно верижни ДНК антитела и нисък комплемент), въпреки проведената стандартна терапия.

**Приложение:** (1) Преди венозната инфузия на белимуаб се препоръчва *премедикация* с антихистаминен препарат, със или без антипиретик. (2) Отначало флаконът трябва да се остави на стайна температура за около 15 min, за да се затопли. След това прахът от 120 mg белимуаб се разтваря във флакона с 1.5 ml вода за инжекции, а този от 400 mg с е разтваря с 4.8 ml, за да се получи първоначалният разтвор с концентрация 80 mg/ml. Струята вода за инжекции трябва да се насочи към страничната стена на флакона, за да се намали образуването на пяна. След това през интервали от 5 min флаконът трябва внимателно и бавно в продължение на 60 s да се завърва (без да се разклаща). За пълното разваряне на продукта при стайна температура са необходими от 10 до 30 min. При необходимост изходният концентриран разтвор (80 mg/ml) на белимуаб може да се съхранява в хладилник при температура от 2 до 8 °C. Той не трябва да замръзва и следва да се пази от директна слънчева светлина. (3) Концентрираният разтвор се *разрежда до 250 ml с физиологичен разтвор* (но не и с 5% глюкоза!) и се прилага чрез *венозна инфузия в продължение на 1 h, без да се смесва с други лекарства*. Препоръчваният режим на дозиране при възрастни е 10 mg/kg белимуаб на ден 0, 14-и и 28-и, а след това през интервал от 28 дни. Непрекъснато се оценява състоянието на пациента. В случай, че след 6-месечно лечение няма подобрение, трябва да се обсъди спиране на терапията с този продукт. (4) *След всяка инфузия пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на няколко часа.*

**Взаимодействия:** Съществува *in vitro* несъвместимост на белимуаб с глюкоза. Не трябва да се прилагат живи ваксини 30 дни преди или едновременно с белимуаб.

**Предупреждения и предпазни мерки:** Лечението с белимуаб трябва да се започне и да се наблюдава от квалифициран лекар с опит в диагностиката и фармакотерапията на СЛЕ. *Пациентите на лечение с белимуаб трябва да са запознати с потенциалния риск от тежки или животозастрашаващи алергични реакции и с възможността от забавено начало или рецидив на симптомите.* Клиничните данни за ефективността на белимуаб при пациенти с тежък активен лупус нефрит или тежък активен лупус на ЦНС са оскъдни. Липсват данни за използване на препарата при пациенти под 18 г. Безопасността и ефикасността на белимуаб при ПНВ не е изследвана. Експериментални изследвания върху дългоопашати бременни макаци са показали, че продуктът не уврежда майката и фетуса. Не са провеждани изследвания при хора за влияние на белимуаб върху репродуктивната функция, бременността и периода на кърмене. Тъй като белимуаб е MAB, не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност.

**Нежелани реакции:** *Много-чести НЛР* (с честота ≥ 10%) при терапия с белимуаб: гадене, диария, повръщане, бактериален бронхит, бактериален цистит. *Чести НЛР* (с честота от 1/10 до 1/100): левкопения, вирусен гастроентерит, мигрена, депресия, замаяност болки в крайник, пирексия, артралгия, миалгия, хипотензия, обриви. *Нечести НЛР* (с честота от 1/1000 до 1/100): обриви, уртикария, анафилактоидна реакция, ангиоедем. *Наблюдавани са симптоми на остра реакция на свръхчувствителност няколко часа след приложение на белимуаб, поради което продуктът следва да се инфузира само при възможност за незабавно овладяване на такава НЛР.* Подобно на други имуносупресори от белимуаб може да се очаква повишаване на канцерогенния риск. Няма клиничен опит с предозироване на препарата. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към белимуаб или някое от помощните вещества (лимонена киселина, натриев цитрат, захароза, полисорбат 80); разреждане с глюкоза; прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия; кърмене (майчините IgG антитела се екскретират с млякото).

#### EFALIZUMAB – INN (АТС код: L04AA21)

● **Raptiva®** (Serono Europe Ltd) – прахообразна субстанция 125 mg в стъклен флакон и разтворител в предварително напълнена стъклена спринцовка с 2 игли (оп. по 4 бр.). Съхранява се в хладилник при температура от 2 до 8 °С, на тъмно. Не трябва да замръзва. Асептично приготвеният инжекционен разтвор има концентрация 100 mg/ml и може да се съхранява при същите условия до 24 h. ▼ Подкожната бионаличност на Raptiva е 50%, а  $t_{1/2\beta}$  е от 5,5 до 10,5 дни. ▲ Efalizumab (Raptiva) е рекомбинантно хуманизирано антитяло (IgG<sub>1каппа</sub>), получено от модифицирани чрез генно инженерство клетки на китайски хамстер. Той *инхибира няколко звена в имунологичната каскада* и може да облекчи симптомите на *псориазис*.

**Показания:** Лечение на възрастни пациенти с умерено тежка до тежка форма на *psoriasis placata*, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други лекарства, вкл. циклоспорин, метотрексат и PUVA.

**Приложение:** След ресуспендиране с приложения разтворител препаратът се инжектира *подкожно*, като местата на приложение трябва да се сменят. След обучение в асептичната техника на разтвяне (ресуспендиране) и инжектиране, пациентите могат сами да си поставят инжекцията с Raptiva, ако дерматологът намери това за уместно. Терапията започва с ЕД 0.7 mg/kg т.м., последвани от седмични инжекции в доза 1 mg/kg, ката МЕД Raptiva не трябва да превишава 200 mg. Лечение то продължава 12 седмици. Raptiva може да повиши склонността към инфекции. При пациенти с анамнестични данни за клинично значима рецидивираща инфекция Raptiva не трябва да се използва. По време на лечение с Raptiva пациентите не трябва да получават ацелуларни, живи или атеноиранни ваксини. Преди ваксинация лечение с Raptiva трябва да се прекъсне за 8 седмици и да бъде възобновено 14 дни след ваксинирането.

**Взаимодействия:** Този продукт е бил използван в комбинация с локални ГКС без НЛР и без забележими значими благоприятни ефекти от комбинираната терапия в сравнение с монотерапията.

**Нежелани реакции:** Най-честите НЛР са леки до умерено тежки дозозависими грипopodobни симптоми, вкл. главоболие, фебрилитет, студени тръпки, гадене, миалгия; антитела към Raptiva (при 6% от пациентите); левкопения, лимфоцитоза, тромбоцитопения, обостряне на псориазис, артралгия, псориаични артрити, уртикария, спиналгия, повишаване серумните нива на алкалната фосфатаза и аминотрансферазите, реакции в областта на инжектиране. По време на терапия с препарата може да се наблюдава тромбоцитопения, проявяваща се с екхимози, спонтанни подкожни кръвоизливи или кожно и лигавично кървене. При поява на такива симптоми лечението с Raptiva трябва да се спре незабавно, да се преброят тромбоцитите и да се проведе адекватна терапия. Като рекомбинантен продукт Raptiva е имуногенен. Ако се проявят алергични НЛР лечението се спира и се провежда подходящо лечение. По време на терапията с Raptiva са наблюдавани случаи на артрити, налагащи спиране на терапията. Възможно е също обостряне на псориазиса, което налага също прекратяване на терапията с Raptiva. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към Raptiva или към някое от помощните вещества; пациенти с малигнени заболявания, активна форма на туберкулоза или други инфекции, специфични форми на псориазис, имунодефицитни състояния, бременност и кърмене, деца.

#### EVEROLIMUS – INN (АТС код: L04AA18)

● **Certican®** (Novartis Pharma GmbH) – обикновени и диспергиращи таблетки по 0.25, 0.50, 0.75 и 1 mg (оп. по 50, 60 и 100 бр.). ▼ При р.о. приложение  $C_{max}$  се достига след 1–2 h. Относителната бионаличност на диспергиращите таблетки в сравнение с обикновените е 0.9.  $C_{max}$  и AUC спадат съответно с 60 и 16% след прием на препарата с богата на мазнини храни. Certican трябва да се приема по един и същ начин – само на гладно или само с храна. СПП е 74%. Certican е субстрат на CYP3A4 и P-гликопротеина. Метаболизира се чрез монохидроксилиране и кислород-деалкилиране до слабо активни метаболити. В 80% се екскретира с урината и 5% с фекалиите. Има  $t_{1/2\beta}$  28 h. ▲ Certican е дериват на sirolimus. Той инхибира пролиферативните сигнали и предотвратява отхвърлянето на присадения орган след алотрансплантация. Това е свързано с повлияване на Т-клетъчно специфичните интерлевкини (IL-2, IL-15) и арест на клетките в стадий G<sub>1</sub> от клетъчния цикъл. Вероятно на молекулно ниво Certican потиска функцията на ключовия протеин FRAP, който регулира клетъчния растеж и пролиферация. Certican *инхибира пролоферацията както на хемопоеични, така също и на нехемопоеични клетки (напр. гладкомускулните клетки на съдовете)*. *Стимулираната от VEGF пролиферация на съдовата гладка мускулатура играе главна роля в патогенезата на хроничното отхвърляне*. Тя се отключва при нараняване на ендотела и води до образуване на неонитима.

**Показания:** Профилактика на отхвърляне на сърце или бъбрек при тяхната алогенна трансплантация на възрастни пациенти с нисък или умерен имунен риск.

**Вероятна рискова категория за бременност:** С.

**Приложение:** Еверолимус трябва да се прилага в комбинация с циклоспорин (под форма на микроемулсия) и ГКС. Началната ДД еверолимус е 0,75 mg р.о. Препаратът се прилага във възможно най-кратък срок след трансплантацията. Неговата ДД трябва да се раздели на два приема, със или без храна. Пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, трябва да използват диспергиращи се таблетки. В зависимост от поносимостта и клиничния отговор при необходимост ДД еверолимус може да се коригира през интервали от 4–5 дни. При КК под 60 ml/min дозовият режим също трябва да се коригира. Преди намаляване на ДД трябва да се осигурят равновесни плазмени концентрации на препарата ( $\geq 3$  ng/ml). Честотата на остро отхвърляне на трансплантираните органи при пациенти от негроидната раса е значително по-висока в сравнение с останалите раси. По време на терапия със Certican се препоръчва редовно проследяване на плазмените му концентрации. Установено е, че при  $C_{ss}$  ( $\geq 3$  ng/ml) Certican честотата на остро отхвърляне на трансплантиран бъбрек или сърце, доказано биопсично, е по-ниска в сравнение с пациенти, при които плазмените нива са под 3 ng/ml. Препоръчваната горна граница на ТПК е 8 ng/ml. От съществено значение е мониторирането на плазмените концентрации на Certican при болни с УЧФ, а също при комедикация със силни индуктори (рифампицин, рифабутин) или инхибитори (кетоназол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир) на CYP3A4.

**Взаимодействия:** Еверолимус се метаболизира в черния дроб предимно при участие на CYP3A4. В по-малка степен той се метаболизира в чревната стена и представлява субстрат на мултилекарствената ефлуксна помпа – P-гликопротеин. Затова чревната резорбция и последващото елиминиране на системно резорбирания препарата може да се повлияят от лекарства, инхибиращи, респ. индуциращи CYP3A4 и P-гликопротеина. Certican е конкурентен инхибитор на CYP3A4 и 2D6, което може да повиши концентрациите на лекарства с тесен терапевтичен индекс, представляващи субстрати на тези изоензими. Бионаличността на еверолимус значително се повишава при едновременно приложение с циклоспорин (представляващ инхибитор на CYP3 A4 и P-гликопротеина). Certican обаче няма значимо влияние върху кинетиката на циклоспорин при пациенти с бъбречна или сърдечна трансплантация. Циклоспорин понижава плазмените концентрации на Certican. Рифампицинът увеличава значително системния клирънс на Certican и понижава неговата AUC с 63%. Затова не се препоръчва комедикацията с рифампицин. Плодове и сок от грейпфрут повлияват негативно активността на CYP и P-гликопротеина и трябва да се избягват. Като имunosупресант Certican може да намали отговора при ваксинация, поради което употребата на живи ваксини по време на терапия следва да се избягва.

**Нежелани реакции:** Вирусни, бактериални и гъбични инфекции; сепсис; левкопения, тромбocитопения, анемия, ВТЕ, хемолиза, хемолитично уремичен синдром; мъжки хипогонадизъм (понижен тестостерон, повишен LH); хипохолестеролемия, хипертриглицеридемия; АХ; пневмония; коремна болка, диария, гадене, повръщане; чернодробни нарушения, хепатит, жълтеница; акне, обриви, усложнения на хирургични рани; миалгия; уроинфекции, дозозависима тубулна некроза, пиелонефрит. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към еверолимус или някоя от помощните вещества (бутилалт хидрокситолуен, магнезиев стеарат, лактоза, хипромелоза, кросивидон), бременност, кърмене.

#### LEFLUNOMIDE – INN (АТС код: L04AA13)

● **Leflon®** (ICN Polfa Rzeszów S.A.) – филм-таблетки по 10, 20 и 100 mg (оп. по 28, 30, 50 и 60 бр.). ● **Leflunomide medac®** (Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH) – филм-таблетки по 10, 15 и 20 mg (оп. по 30, 60, 90, 100 бр.); 15 mg (оп. по 15 бр.). ● **Leflunomide ratiopharm®** (ratiopharm GmbH) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 30, 100 бр.). ● **Leflunomide Teva®** (Teva Pharma B.V.) – таблетки по 10 и 20 mg (оп. по 28, 30, 100 бр.). ● **Leflunomide Winthrop®** (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) – филм-таблетки 10 mg (оп. по 30 бр.). ● **Repso®** (Teva Pharma B.V.) – филм-таблетки по 10 mg (оп. по 28 бр.). ▼ След орално приложение лефлуномид се метаболизира в черния дроб до фармакологично активен метаболит. МПК на активния метаболит се измерват 6 до 12 h след приемане на препарата. Лефлунамид има  $t_{1/2}$  около 14 дни, Vd 0,13 L/kg и СПП >99,3%. Активният метаболит се елиминира след последващ метаболизъм с урината и жлъчката. ▲ Лефлуномид инхибира дихидрооротатдехидрогеназата, участваща в пиримидиновия синтез. Проявява антипролиферативен и антиексудативен ефект.

**Показания:** РА.

**Рискова категория за кърмене:** L4.

**Приложение:** Препоръчва се терапията при РА да започва с натоварваща ДД 100 mg в продължение на 3 дни. След това продължава с ДД 20 mg орално. Терапевтичният ефект настъпва след 4 до 8 седмици. Поради имunosупресивната активност на лефлуномид, не се препоръчва лечение на пациенти с тежък имуноен дефицит. Комедикацията с метотрексат крие хепатотоксичен риск.

**Взаимодействия:** Йонообменните смоли бързо и значимо намаляват плазмената концентрация на активния метаболит на лефлуномид. Комедикацията на продукта с хепатотоксични лекарства потенцира неговите НЛР. Комбинирането с метотрексат крие риск от сериозно УЧФ.

**Нежеланите реакции:** Диария, повишени стойности на чернодробните ензими, алоpecia и обриви; тератогенна активност. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към лефлуномид; бременност; жени в репродуктивна възраст, неизползващи ефективна контрацепция; болни под 18 г.

#### MYCOPHENOLATE MOFETIL – INN (АТС код: L04AA06)

● **Ахумпра®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – стомашно-устойчиви таблетки по 180 и 360 mg (оп. по 20, 50, 100 и 120 бр.). ● **Mycophenolate Mofetil Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – капсули 250 mg (оп. по 100 и 300 бр.). ● **Mycophenolate Mofetil Actavis®** (Actavis Group PTC ehf.) – капсули 250 mg (оп. по 100 и 300 бр.). ● **Mycophenolate Mofetil Mylan®** (Dermod Lab. Ltd) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 20, 50, 60, 120, 150 и 180 бр.). ● **Mycophenolic acid Accord®** (Accord Healthcare Ltd) – стомашно-устойчиви таблетки по 180 и 360 mg (оп. по 10, 50, 100, 120 и 150 бр.). ● **Myfortic®** (Novartis Pharma GmbH) – стомашно-устойчиви таблетки по 180 и 360 mg (оп. по 20, 50, 100, 120 и 250 бр.). ● **Suprephen®** (Technimede-Sosiedate Technico-Medicinal SA) – филм-таблетки 500 mg (оп. по 48 и 50 бр.). ▼ Има висока орална бионаличност (94%). В черния дроб се хидролизира до активен метаболит - свободна микофенолова киселина, която има СПП >95%. ▲ Микофеноловата киселина е мощен инхибитор на инозинмонофосфат дехидрогеназата, отговорна за биосинтеза на пурини. Този ензим е в много по-голямо количество в Т- и В-лимфоцитите, което обуславя активността на микофенолата по отношение на имунната система. Препаратът потиска лимфоцитната пролиферация и образуването на антители от В-лимфоцитите. Инхибира също левкоцитната инфилтрация във възпалителните огнища и потиска реакцията на отхвърляне след трансплантация.

**Показания:** Профилактика на остро отхвърляне на трансплантанта при пациенти с алогенна трансплантация на бъбреци, сърце и черен дроб.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Рискова категория за кърмене:** L4.

**Приложение:** Лечението с микофенолат започва в първите 72 h след бъбречна трансплантация. Препаратът се назначава орално на гладно в доза 1 g два пъти дневно в комбинация с циклоспорин и ГКС. ДД по-голяма от 2 g трябва да се избягват при пациенти с ХБН (ГФ <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**Взаимодействия:** Холестирамин\* и антиациди, съдържащи магнезиеви и алуминиеви йони, намаляват чревната резорбция на препарата. **Противопоказания:** Свръхчувствителност към микофенолат или някое от помощните вещества (лактоза и др.).

#### **NATALIZUMAB – INN** (АТС код: L04AA23)

● **Tysabry®** (Elian) – разтвор 300 mg/15 ml в ампули. Съхранява се при температура от 2 до 8 °C на тъмно. Не трябва да се разклаща и замразява. ▲ Рекомбинантно хуманизирано *anti-α4-integrin* МАВ от групата на селективните имunosупресори. Предполага се, че натализумаб намалява способността на проинфламаторните имунни клетки да преминават ХЕБ, както и да се прикрепят към ентероцитите. Има t<sub>1/2</sub> 11 дни.

**Показания:** МС и болест на Крон.

**Приложение:** Инфузира се венозно за не по-малко от 60 min през интервали от 28 дни в доза 300 mg. Преди инфузия изходният разтвор от 300 mg/15 ml се разрежда до 100 ml с физиологичен разтвор. В клинични условия продукт е изпитван в продължение на 2 г.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към продукта, анамнестични данни за прогресивна мултифокална енцефалопатия, пациенти под 18 г.

#### **SIROLIMUS – INN** (АТС код: L04AA10)

● **Rapamune®** (Wyeth-Lederle Pharma GmbH) – разтвор за перорално приложение с концентрация 1 mg/ml във флакони по 60 и 150 ml (оп. по 1 бр.); разтвор за перорално приложение с концентрация 1 mg/ml в сашета по 1, 2 и 5 ml (оп. по 30 бр.); обвити таблетки 1 mg (оп. по 30 и 100 бр.). ▼ Sirolimus има ниска орална бионаличност (около 15%). Храни, съдържащи месо, понижават плазмените му нива с около 1/3. Поради това се препоръчва препаратът да се приема стриктно само на гладно или само по време на хранене. С плазмените протеини се свързва в 40%. Sirolimus се натрупва в еритроцитите. При пациенти с бъбречна трансплантация МПК след ЕД се достига след около 40 min, а при многократно приемане C<sub>ss</sub> се измерва 1,4 h след последния орален прием. Плазмените нива на Sirolimus нарастват правопрпорционално при прилагането му в дози от 3 до 12 mg/m<sup>2</sup>, като е необходимо те да се мониторира редовно. МПК Sirolimus при многократно орално приемане е 67±23 ng/ml, респ. 94±21ng/ml. Неговият t<sub>1/2β</sub> у пациенти с бъбречна трансплантация е 62,3±16,2 h при максимален бъбречен клирънс 3,47±1,58 ml/min/kg. Sirolimus се метаболизира главно в черния дроб от CYP3A4. Основната активност (> 90%) се дължи на непроменения sirolimus. Метаболитите се екскретират главно с жлъчката. ▲ Sirolimus е *макроцикличен лактон*, открит от бразилски изследователи. Той представлява метаболит от бактерии от вида *Streptomyces hygroscopicus*, изолирани от почвени образци от Великденските острови (Easter Islands), по-точно от остров Rapa Nui. Sirolimus притежава *имуносупресивен ефект*, който се дължи на потискане активирането и пролиферацията на Т-лимфоцитите и може да продължи няколко месеца след приключване на терапията.

**Показания:** Профилактика на реакцията на отхвърляне при трансплантация на органи; лечение на автоимунни заболявания.

**Рискова категория за кърмене:** L4.

**Приложение:** Терапията със sirolimus се провежда най-често в комбинация с калциневринов инхибитор и ГКС. Оралната ДД за sirolimus за *възрастни* варира от 3 до 12 mg/m<sup>2</sup>. Началната ударна доза sirolimus за лечение на деца на 13 г. с т. м. под 40 kg е 3 mg/m<sup>2</sup> орално. След това лечението продължава с ДД 1 mg/m<sup>2</sup>.

**Предупреждения и предпазни мерки:** Бъбречната функция на пациенти, подложени на комбинирано лечение със сиrolimus и циклоспорин, се уврежда значително по-силно в сравнение с тези, лекувани с azathioprine и циклоспорин или placebo. Затова на пациенти с УБФ се прилага една трета от ДД сиrolimus. Ако sirolimus се комбинира с циклоспорин, diltiazem или rifampicin, отделните лекарства не трябва да се приемат едновременно, а през определени интервали, като дозировките им се намалят. Не е необходимо намаляване на ДД sirolimus при комбинирането му с aciclovir, digoxin, glyburide, nifedipine, prednisolone, sulfamethoxazole/trimethoprim или орални контрацептиви.

**Нежелани реакции:** Анемия, левкопения, тромбоцитопения, хипо- или хиперкалиемия, втрисания, СЧ смущения; увеличаване на риска за развитие на неоплазми (по-често лимфоми) и опортюнистични инфекции, предизвикани от *Pneumocystis carinii* или цитомегаловируси. При лечение със sirolimus на пациенти с бъбречна трансплантация появата на lymphocoele е по-често усложнение, отколкото при пациенти, които не са били третирани с препарата.

**Противопоказания:** Декомпенсирани сърдечни заболявания; тежки УЧФ.

#### **TOFACITINIB – INN** (АТС код: L04AA29) (вж. Appendix)

● **Xeljanz®** (Pfizer Ltd) – филмирани таблетки 5 mg (оп. по 56, 60 и 180 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* В комбинация с метотрексат тофацитиниб е показан за лечение на умерено тежък до тежък РА у *възрастни* с незадоволителен клиничен отговор или с непоносимост към едно или повече БМАРЛ. При непоносимост към метотрексат тофацитиниб се прилага като монотерапия при РА.

#### **VEDOLIMUMAB – INN** (АТС код: L04AA33)

● **Entyvio®** (Takeda Pharma A/S) – прах 120 mg за приготвяне на концентрат за инфузионен разтвор в стъклен флакон (оп. 1 бр.). *Разрешен от ЕМА.* Показан за лечение на *възрастни* пациенти с умерена до тежка степен на *активен*

улцерозен колит или болест на Крон, които не са се повлияли благоприятно от конвенционална терапия или от терапия, проведена с рецепторни антагонисти на TNF $\alpha$ .

## **L04AB** Инхибитори на TNF- $\alpha$

### **ADALIMUMAB – INN** (АТС код: L04AB04)

● **Amgevita**<sup>®</sup> (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 20 mg/0.4 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнена писалка (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.). ● **Humira**<sup>®</sup> (AbbVie Ltd) – разтвор за инжектиране 40 mg/0.8 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1 и 2 бр.). ● **Solymbic**<sup>®</sup> (Amgen Europe B.V.) – инжекционен разтвор 20 mg/0.4 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. 1 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнена спринцовка (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.); инжекционен разтвор 40 mg/0.8 ml в предварително напълнена писалка (оп. по 1, 2, 4 и 6 бр.). ▲ Представлява МАВ, извлечено от яйчникови клетки на китайски хамстер. *Adalimumab* се свързва с TNF- $\alpha$  и неутрализира биологичната му функция. Модулира биологичните ефекти, предизвикани и регулирани от TNF- $\alpha$ , вкл. промените в нивата на адхезионните молекули, които са отговорни за миграцията на левкоцитите.

**Показания:** (1) В комбинация с метотрексат адалимумаб за лечение на умерено до тежко изразен активен РА у възрастни, ако отговорът към МБАРЛ, включително метотрексат, е недостатъчен; лечение на тежка, активна и напреднала форма на РА у възрастни, които не са били нелекувани с метотрексат; като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат. Адалимумаб намалява степента на прогресия на ставното увреждане. (2) Ювенилен идиопатичен артрит артрит, свързан с ентезит (възпаление на сухожилното залавно място и на костните лигаменти), при пациенти на  $\geq 6$  г., които са се повлияли недостатъчно или имат непоносимост към конвенционалната терапия. (3) Възрастни с тежка активна форма на анкилозиращ спондилит, ако клиничният отговор към стандартната терапия е недостатъчен. (4) Активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни в случай, че отговорът към предходната терапия с МБАРЛ, е недостатъчен. Адалимумаб намалява степента на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването и подобрява физическите функции. (5) Умерен до тежък хроничен псориазис с плаки при възрастни и деца  $\geq 4$  г., подходящи за системна терапия. (6) Умерена до тежка активна форма на гноен хидраденит (*acne inversa*) при възрастни с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия. (7) Умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn у възрастни и пациенти  $\geq 6$  г., ако те не са показали терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с ГКС и/или имunosупресор, а също за болни с непоносимост или противопоказания за такъв вид терапия. (8) Умерен до тежък активен *colitis ulcerosa* при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор от осъществената стандартната терапия, включваща ГКС и 6-меркаптопурин или азатиоприн, респ. са показали непоносимост или са с противопоказания за подобна терапия. (9) Неинфекциозен интермедиерен, заден увеит и панувеит при възрастни пациенти с неадекватен отговор към ГКС, респ. при пациенти, при които е необходимо да се избягват ГКС.

**Приложение:** Преди започване на терапията на пациента се дава специална карта. След съответно обучение в инжекционната техника пациентите могат да си самоинжектират *adalimumab* подкожно. (1) Препоръчаната доза при възрастни с РА е 40 mg/2 седмици, като по време на лечението с адалимумаб може да продължи приложението на метотрексат, а също на НСПВЛ или ГКС. Терапевтичният ефект се постига най-често в рамките на 12-седмична терапия. (2) При псориатичен артрит *adalimumab* се инжектира подкожно по 40 mg/2 седмици на възрастни.

**Предупреждение:** Поради повишения риск от инфектиране пациентите, третирани с *adalimumab*, трябва да бъдат наблюдавани за инфекции, включително за туберкулоза, по време на лечението и до 5 мес. след това. Жените не трябва да кърмят поне 5 мес. след последното инжектиране на адалимумаб.

**Нежелани реакции:** Бенигни кожни неоплазми; намален Hb, гранулоцитопения; повишение на серумните нива на холестерол, креатинин, урея, пикочна киселина, алкална фосфатаза, лактатдехидрогеназа, фосфокиназа; хипокалиемия; трудно зарастване на раните; депресия, сомнолентност, безсъние, главоболие, парестезии, световъртеж, невралгия, тремор; конюнктивит, нарушено зрение и болки в очите, среден отит; хипертензия, вазодилатация, болки в гърдите; инфекции на ГДП, ринит, бронхит, кашлица, пневмония, диспнея, астма; гадене, диария, ксеростомия, разязвяване на устната лигавица, езофагит, повръщане, гастрит, улцерозен стоматит; обрив, сърбеж, *herpes simplex*, *herpes zoster*, ксеродерма, алопеция, дерматомикоза, кожни язви, подкожни хематоми; уроинфекции; астения, миалгия, грипозен синдром; болки в мястото на апликация. **Противопоказания:** Активна туберкулоза или други тежки инфекции (сепсис, опортюнистични инфекции), свръхчувствителност към *adalimumab*, застойна СН, демиелинизиращи заболявания.

### **CERTOLIZUMAB PEGOL – INN** (АТС код: L04AB05)

● **Cimzia**<sup>®</sup> (UCB Pharma SA) – прах 200 mg и разтворител в предварително напълнена спринцовка. Представлява пегилирано МАВ срещу TNF- $\alpha$ .

**Показания:** Болест на Крон в остър стадий; РА (FDA).

**Приложение:** Лечението започва с доза от 400 mg, разпределена в две подкожни инжекции. По-късно, на втората и четвъртата седмица от лечението, се прилага допълнителна доза от 400 mg. След това на пациента трябва да се прилага ПД от 200 mg под формата на една инжекция на всеки две седмици.

**Противопоказания:** Свръхчувствителност към цертолизумаб или някоя от другите съставки; пациенти с активна туберкулоза, други тежки инфекции или умерена до тежка СН.

## ETANERCEPT – INN (АТС код: L04AB01)

● **Benepali**<sup>®</sup> (Samsung Bioepis UK Ltd) – инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнена спринцовка или писалка (оп. по 4 бр.). ● **Enbrel**<sup>®</sup> (Wyeth Lederle Pharma GmbH) – прахообразна субстанция 25 mg в стъклени флакони от стъкло тип 1 с обем 4 ml и с гумена запушалка, запечатани с алуминиево фолио, плюс разтворител (апирогенна вода за инжекции) в предварително напълнени спринцовки от стъкло тип 1 с игли от неръждаема стомана (оп. по 4 бр. с 8 антисептични тампона, напоени с етанол). ● **Lifmior**<sup>®</sup> (Pfizer Ltd) – прах 10 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор във флакони (оп. 4 бр. плюс 4 игли, 4 флаконови адаптора и 8 тампона); прах 25 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор във флакони (оп. 4 бр. плюс 4 игли, 4 флаконови адаптора и 8 тампона); прах 25 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (оп. 8 бр. плюс 8 игли, 8 флаконови адаптора и 16 тампона); прах 25 mg във флакони и разтворител 1 ml за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (оп. 24 бр. плюс 24 игли, 24 флаконови адаптора и 48 тампона); инжекционен разтвор 25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 4 бр. плюс 4 тампона); инжекционен разтвор 25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 8 бр. плюс 8 тампона); инжекционен разтвор 25 mg/0,5 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 24 бр. плюс 24 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 2 бр. плюс 2 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 4 бр. плюс 4 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки (оп. 12 бр. плюс 12 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени *писалки* (оп. 2 бр. плюс 2 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени *писалки* (оп. 4 бр. плюс 4 тампона); инжекционен разтвор 50 mg/1 ml в предварително напълнени *писалки* (оп. 12 бр. плюс 12 тампона). ▼ Достига максимална концентрация приблизително 48 h след единична доза. Абсолютната бионаличност е 76%. ▲ Етанерцепт е произведен с помощта на рекомбинантна ДНК технология от експресионната система на яйчникови клетки на млекопитаещи хамстери. Той представлява димер на химерен протеин, който е получен чрез съединяване на домена на рецептор 2 на човешкия TNF- $\alpha$ , свързващ екстрацелуларния лиганд с Fc фрагмента на човешкия IgG<sub>1</sub>. Именно този Fc фрагмент съдържа връзката, респ. CH<sub>2</sub> и CH<sub>3</sub> региони, но не и CH<sub>1</sub> региона на IgG<sub>1</sub>. Лекарственият продукт включва 934 аминокиселини и има м.м. 150 kD. Неговата потентност е определена чрез измерване на възможността му да неутрализира медираното от TNF- $\alpha$  потискане на растежа на A375 клетките. Специфичната му активност е  $1,7 \times 10^6$  U/kg. Голяма част от ставната патология при РА се предизвиква от медиатори на възпалението, свързани в контролирана от TNF- $\alpha$  система. Вероятно етанерцепт *компетитивно инхибира свързването на TNF- $\alpha$  с неговите повърхностно локализиращи клетъчни рецептори*. Допуска се също, че той изменя (модулира) биологичните ефекти, контролирани посредством допълнително отделени БАВ (цитокини, адхезивни молекули, протеинази), които се индуцират или регулират също от проинфламаторния TNF- $\alpha$ .

**Показания:** Възрастни пациенти с РА, неповлиявали се след лечение с метотрексат или други антиревматоидни лекарства; анкилозиращ спондилит, аксиален анкилозиращ спондилоартрит без рентгенографски промени; прогресиращ псориатичен артрит или плакетен псориазис; ювенилен идиопатичен артрит при деца над 2 г. и подрастващи; хроничен тежък плакетен псориазис при деца на 6 г. и подрастващи.

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Приложение:** (1) Препоръчаната ЕД етанерцепт за *възрастни пациенти* с ревматоиден артрит е 50 mg подкожно един път седмично. Преди употреба Enbrel се разтваря в 1 ml вода за инжекции. Терапевтичен отговор се постига в повечето случаи след 12 седмици. (2) За лечение на *възрастни пациенти с плакетен псориазис* най-често етанерцепт се инжектира подкожно в доза 50 mg два пъти седмично в продължение на 24 седмици. (3) *При ювенилен идиопатичен артрит или плакетен псориазис ЕД етанерцепт е 0,4 mg/kg/2 пъти седмично или 0,4 mg/kg/1 път седмично. Тази ЕД се инжектира подкожно 2 пъти седмично, респ. през интервали от 3 до 4 дни. МЕД етанерцепт за подрастващи е 50 mg и е 50 mg.*

**Нежелани реакции:** Респираторни и други инфекции (при развитие на тежки инфекции лечението се прекратява), ринит, синусит, диспнея, фарингит, кашлица, главоболие, замаяност, астения, абдоминални болки, гадене, повръщане. **Противопоказания:** Свързчувствителност към активните съставки на етанерцепт или помощните вещества (манитол, сукроза, трометамол); сепсис или риск от развитие на сепсис; пациенти с активни бактериални, вирусни и други инфекции.

## INFLIXIMAB – INN (АТС код: L04AB02)

● **Flixabi**<sup>®</sup> (Samsung Bioepis UK Ltd) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на разтвор за i.v. инфузия в стъклени флакони (оп. по 1, 2, 3, 4 и 5 бр.). ● **Inflectra**<sup>™</sup> (Hospira Ltd, Алвоген Фарма България ЕООД) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на разтвор за i.v. инфузия във флакони (оп. 1 бр.). ● **Remicade**<sup>®</sup> (Schering Plough Central East AG) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на инфузионен разтвор във флакони (оп. 1 бр.). ● **Remsuma**<sup>®</sup> (Celltrion Healthcare Hungary Ltd) – лиофилизиран прах 100 mg за приготвяне на разтвор за i.v. инфузия в стъклени флакони (оп. по 1, 2, 3, 4 и 5 бр.). *Тези продукти са обект на допълнително наблюдение за НЛР.* ▲ Infliximab е химерно човешко-мише IgG<sub>1</sub>-MAB с висок афинитет за свързване и блокиране на проинфламаторния TNF- $\alpha$ , но не и с TNF- $\beta$  (лимфотоксин-алфа). Препаратът облекчава инфламаторните симптоми при РА (забавя деструкцията на ставите), болест на Crohn, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, увеит, псориазис, резистентна на традиционна терапия саркоидоза.

**Показания:** РА (в комбинация с метотрексат) при пациенти с активна форма на заболяването, ако няма адекватно повлияване от метотрексат и други имunosупресори; *болест на Crohn в активен стадий* при възрастни и деца от 6 до 17 г., неповлияли се от терапия с ГКС и/или имunosупресори, респ. при болни с непоносимост или противопоказания за такава терапия; *активна фистулизираща форма на болестта на Crohn* при пациенти, които не са се повлияли от пълен курс на лечение със стандартната терапия (вкл. антибиотици, дрениране и имunosупресори); colitis ulcerosa при възрастни и деца от 6 до 17 г. с недостатъчен отговор от стандартна терапия, вкл. ГКС, меркаптопурин или азатиоприн, респ. непоносимост или противопоказания към такава терапия; *анкилозиращ спондилит* при възрастни пациенти с тежки

аксиални симптоми и повишени нива на серологичните маркери, които не са се повлияли от конвенционалната терапия; *псориазичен артрит* при възрастни с недостатъчен отговор от предишна терапия с БМАРС; *плакетен псориазис* при възрастни пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия (вкл. циклоспорин, метотрексат или PUVA), имат непоносимост или противопоказания за нейното провеждане.

**Рискова категория за кърмене:** L2.

**Приложение:** Инфликсимаб е предназначен за *i.v.* инфузия с продължителност около 2 h. Лекарят трябва да разполага с адреналин, Н<sub>1</sub>-блокери, ГКС, апарат на изкуствено дишане. На пациентите трябва да се направи *премедикация* с антихистаминен препарат, хидрокортизон и парацетамол. Пригответе инфузията разтвор трябва да има концентрация 10 mg/ml. След инфузията пациентите трябва да се наблюдават в продължение на 2 h за проява на остри инфузионни реакции. Скоростта на венозната инфузия може да бъде намалена за понижаване на риска от НЛР. По време на терапия с инфликсимаб другата съпътстваща терапия (напр. с ГКС и имunosупресори) трябва да бъде оптимизирана. **(1)** При РА лечението започва с *i.v.* инфузия в доза 3 mg/kg в продължение на 2 h. След това инфликсимаб се прилага в същата доза на втората и шестата седмица след първоначалната инфузия; следващите инфузии се провеждат през интервал от осем седмици. Инфликсимаб трябва да се прилага едновременно с метотрексат. В повечето случаи терапевтичен ефект се достига за 12 седмици. **(2)** При *тежка активна форма на болестта на Crohn* се започва с *i.v.* инфузия в доза 5 mg/kg. Ако до края на втората седмица след първата инжекция не настъпи клиничен отговор, продължаване на лечението е необосновано. При болни, при които е налице клиничен отговор, има следните възможности: а) *поддържащо лечение* – последващи инфузии в доза 5 mg/kg на 2-та и 6-та седмица, след което инфузии се правят през интервал от 8 седмици; б) *повторна терапия* – инфузия в доза 5 mg/kg в случай на поява на симптомите на заболяването. **(3)** *Активна фистулизираща форма на болестта на Crohn* – първоначална инфузия на 5 mg/kg в продължение на 2 h, последвана от допълнителни вливания на 2-та и 6-та седмица след първоначалната инфузия. Ако обаче пациентите не покажат клиничен отговор до края на третата седмица от първата инфузия, не е обосновано продължаване на терапията. При положителен клиничен отговор съществуват следните стратегии: а) *допълнителни i.v. инфузии* на инфликсимаб в доза 5 mg/kg/8 седмици; б) *повторно лечение* в случай, че симптомите на заболяването екзацерира; след това се продължава с доза 5 mg/kg/8 седмици. **(4)** *Анкилозиращ спондилит* – инфузия с 5 mg/kg в продължение на 2 h, последвана от допълнителни вливания на 2-та и 6-та седмица в същата доза. След това препаратът се прилага в доза 5 mg/kg през интервали от 6 или 8 седмици. Ако обаче пациентът не покаже клиничен отговор до 6-тата седмица лечението с инфликсимаб се прекратява. **(5)** *Псориазичен артрит* (в комбинация с метотрексат) – 5 mg/kg под форма на венозна инфузия, последвана от допълнителни вливания в същата доза на 2-та и 6-та седмица след първата апликация, след което препаратът се назначава през 8-седмични интервали. **(6)** *Псориазис с плаки* – 5 mg/kg под форма на венозна инфузия, последвана от допълнителни вливания в същата доза на 2-та и 6-та седмица след първата апликация. След това Remicade се назначава през 8-седмични интервали. При липса на клиничен отговор до края на 14-та седмица лечението се спира.

**Взаимодействия:** Има данни, че при болни с РА метотрексат или други имunosупресори намаляват образуването на антитела спрямо Remicade и повишават плазмените му нива.

**Нежелани реакции:** Инфекции на ГДП, уроинфекции, кашлица, абдоминални болки, лесна уморемост, главоболие, спиналгия, фебрилитет, хипертензия, инфузионни НЛР. **Противопоказания:** Пациенти с тежки инфекции (туберкулоза, сепсис, абсцеси, опортюнистични инфекции); средно тежка до тежка СН (NYHA клас III/IV); свръхчувствителност към Remicade.

## **L04AC** Интерлевкинови инхибитори

### **ANAKINRA – INN** (АТС код: L04AC03)

● **Kineret**<sup>®</sup> (Biovitrum AB) – предварително напълнена спринцовка 100 mg/1ml. ▲ Негликолизиран дериват на човешкия IL-1<sub>RA</sub>, получен от култура на генетично модифицирани *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология. Неутрализира биологичната активност на IL-1, медиращо множество клетъчни отговори, вкл. на синовиалното възпаление.

**Показания:** РА в комбинация с метотрексат при пациенти с неадекватен отговор към монотерапия с метотрексат.

**Приложение:** Инжектира се подкожно по 100 mg дневно. Ефектът настъпва след 2 до 4 седмици. НЛР са най-често на мястото на инжектирането – еритема, пруритус. Рискът от развитие на опортюнистични инфекции е по-слаб в сравнение с TNF-α блокери.

### **DAKLIZUMAB – INN** (АТС код: L04AC01)

● **Zinbryta**<sup>®</sup> (Biogen Idec Ltd) – инжекционен разтвор 150 mg/1 ml в предварително напълнени спринцовки и писалки (оп. по 1 и 3 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Даклизумаб е хуманизирано IgG<sub>1</sub> МАВ. Той се свързва със CD25, представляващ алфа-веригата на IL-2-рецептора (IL-2Rα). По този механизъм се предотвратява свързването на IL-2 със CD25, което допринася за *намаляване на централно-мозъчната патология при пациенти с MS.*

**Показания:** Възрастни с пристъпни форми на MS.

**Приложение:** При НБФ препоръчаната доза е 150 mg s.c./30 дни.

**Нежелани реакции:** Назофарингит, ринит, бронхит, пневмония, ларингит, вирусни, дерматит, лимфаденит, анемия, диария, алергични реакции, екзема, псориазис, акне, пирексия, елевация на серумните аминотрансферази, лимфоцитоза.

**Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, кърмене.

### **IXEKIZUMAB – INN** (АТС код: L04AC13)

● **Taltz®** (Eli Lilly Nederland B.V.) – инжекционен разтвор 80 mg/1 ml в предварително напълнена писалка или спринцовка (оп. по 1, 2 и 3 бр.). *Продуктът е обект на допълнително постмаркетингово наблюдение.* ▲ Представява Ig4 MAB с висок афинитет и специфичност към IL-17A и IL17F. Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса посредством активиране и засилване на кератоцитната пролиферация.

**Показания:** Умерено тежък до тежък плакетен псориазис при *възрастни*, ако са подходящи за системна терапия.

**Приложение:** Инжектира се *подкожно* в доза 80 mg два пъти седмично в седмица 0. След това се продължава с 80 mg s.c. един път седмично в седмици 2, 4, 6, 8, 10 и 12. После се продължава с 80 mg/4 седмици s.c. При отсъствие на клиничен отговор след 16 до 20-седмична терапия се обсъжда прекъсване на лечението. Информацията за приложение на иксекизумаб при пациенти ≥ е ограничена. Ефективността на продукта при деца от 6 до 18 г. не е изследвана.

**Нежелани реакции:** Ринит, грипоподобни симптоми, орална кандидоза, орофарингеални болки, уроинфекции, конюнктивит, неутропения, тромбоцитопения, гадене, уртикария, локална болка в инжекционната област.  
**Противопоказания:** Повишена чувствителност към продукта, бременност, кърмене.

#### SECUKINUMAB – INN (АТС код: L04AC10)

● **Cosentyx®** (Novartis Europharm Ltd) – прах 150 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакон плюс разтворител 1 ml; разтвор 150 mg/1 ml в предварително напълнена спринцовка или в пен-инжектор (оп. по 1 бр.). ▲ Представява анти IL-17A MAB, което отслабва активността на имунната система и облекчава псориазиатичната симптоматика при 75–79% от изследваните 2403 пациента.

**Показания:** *Възрастни пациенти*, подходящи за системна терапия, с умерено тежък до тежък *плакетен псориазис*.

**Приложение:** Секукинумаб се инжектира *подкожно* в доза 300 mg, като първите пет дози се инжектират през интервали от 7 дни. По-нататъшното лечение продължава в същата доза, но тя се инжектира *подкожно* един път месечно. *Всяка доза от 300 mg се прилага като две отделни инжекции от 150 mg.*

**Нежелани реакции:** Инфекции на ГДП, левкопения, кожни обриви. Следва да се избягва ваксинирането с живи ваксини (напр. срещу хепатит В) по време на терапия със секукинумаб.

#### SILTUXIMAB – INN (АТС код: L04AC11)

● **Sylvant®** (Janssen-Cilag International N.V.) – прах по 100 и 400 mg за приготвяне на инжекционен разтвор във флакони (оп. по 1 бр.). *Разрешен от ЕМА. Съвързва се с IL-6.* Показан при *възрастни пациенти с мултицентрична болест на Кастелман (хиперплазия на лимфните възли)*, негативни към човешки HIV и herpes virus-8.

#### TOCILIZUMAB – INN (АТС код: L04AC07)

● **RoActemra®** (Roche Registration Ltd) – концентрат за инфузионен разтвор 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml (оп. по 1 и 4 бр.). ▲ MAB, свързващо се с рецептора за IL-6, като по този начин инхибира IL-6 сигнализацията, която играе основна роля в патогенезата на РА.

**Приложение:** Препоръчваната доза е 8 mg/kg т.м. (но не по-ниска от 480 mg), инфузирана венозно през интервал от 4 седмици.

**Нежелани реакции:** Неутропения, повишаване серумните нива на холестерол и аминотрансферази.

### **L04AD** Калциневринови инхибитори

#### CICLOSPORINE – INN (АТС код: L04AD01)

● **Ciclo®** (Hexal AG) – капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Ciclosporin Alkaloid®** (Alkaloid-INT d.o.o.) – меки капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 10, 20, 50 и 60 бр.); разтвор за i.v. инфузия с концентрация 100 mg/ml във флакони по 50 ml (оп. 1 бр.). ● **Ciqorin®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – меки капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 20, 30, 50, 60 и 100 бр.). ● **Equoral®** (Teva Czech Industries s.r.l.) – разтвор за i.v. инфузия с концентрация 100 mg/ml в стъклени флакони по 50 ml (оп. 1 бр.); меки желатинови капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 50 бр.). ● **Sandimmun Neoral®** (Novartis Pharma Pharma GmbH) – меки капсули по 25, 50 и 100 mg (оп. по 50 бр.); перорален разтвор 100 mg/ml във флакони по 50 ml в стъклен флакон (оп. 1 бр.). ▼ Циклоспорин представлява цикличен хидрофобен *декапептид*, изолиран от гъбична култура. Препаратът претърпява екстензивен първопасажен чернодробен метаболизъм и оралната му бионаличност е ниска – около 30%. ▲ Той е специфичен *супресор на Т-лимфоцитите* (особено Т-хелперните). *Потиска продукцията на IL-2* и други цитокини с активиращо действие върху лимфоцитите.

**Показания:** Органна трансплантация.

**Рискова категория за бременност:** С.

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Приложение:** Обикновено 4 до 12 h преди трансплантация циклоспоринът се прилага орално в ДД 14 mg/kg. В тази ДД се прилага около 3 мес., след което се преминава на ПД 6 mg/kg/24 h. При *присаждане на костен мозък* циклоспориновата терапия започва с 3 до 5 mg/kg/24 h венозно, след което се продължава с оралното му приложение в ДД 5 mg/kg в продължение на 6 до 9 мес. ТПК на циклоспорина се движи в широки граници (от 60 до 200 µg/l). Необходимо е внимателно мониториране на плазмените концентрации при болни със СЧ нарушения, чернодробни и бъбречни увреждания. Лекарствените продукти на циклоспорин за интравенозно приложение съдържат полиетоксилирано рициново масло, което може да причини анафилактични реакции. Това налага наблюдение на пациента от лекар през първия час от инфузията.

**Взаимодействия:** Клиничните резултати от комбиниране на циклоспорин с ГКС са по-добри в сравнение с комбинирането му с азатиоприн.



**Нежелани реакции:** С честота >10% – хипергликемия; 1–10% – периферни отоци, хипертензия или хипотензия, тахикардия, тромбози, кръвотечения, гръдни болки, главоболие, замаяност, депресия, възбуда, фебрилитет, отпадналост, безсъние, влошаване зарастването на раните, акне, сърбеж, хирзутизм, обриви, diabetes mellitus, запек или диария, метеоризъм, гадене, епигастралгии, задръжка на урина, уринарни кръвотечения, тремор, мускулно-скелетни болки, диспнея, белодробен оток, кашлица, ателектаза, ринит, фарингит, нощно потене. **Противопоказания:** Свърхчувствителност към лекарствения продукт или неговите съставки.

#### TACROLIMUS – INN (АТС код: L04AD02)

● **Envarsus®** (Chiesi Farmaceutici S.p.A.) – таблетки с удължено освобождаване по 0.5, 1 и 4 mg (оп. по 30, 60 и 90 бр.).  
● **Prograf®** (Astellas Pharma d.o.o.) – капсули по 0.5 mg (оп. 30 бр.), 1 и 5 mg (оп. по 30 и 60 бр.); концентрат за приготвяне на инфузионен разтвор 5 mg/1 ml в ампули (оп. 10 бр.). ● **Tacni®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – капсули по 0.5, 1 и 5 mg (оп. по 20, 30, 50 и 60 бр.). ● **Tacrolimus Accord®** (Accord Healthcare) – капсули по 0.5 и 1 mg (оп. по 20, 30, 60 и 100 бр.). ● **Tacrolimus Pergamus®** (Pergamus Pharma Ltd) – капсули по 0.5, 1 и 5 mg (оп. по 20, 30, 50, 60, 90 и 100 бр.). ● **Tracsus®** (Alvogen IPoCo S.àr.l.) – капсули по 0.5, 1 и 5 mg (оп. по 10, 50 и 90 бр.). ▼ Tacrolimus е макролиден дериват. Той се получава от ферментационни продукти на *Streptomyces tsukubaensis*. Оралната му бионаличност е средно 30% (значително намалява, ако препаратът се приема след хранене), СПП е 77%,  $T_{max}$  от 0.5 до 4 h и  $t_{1/2}$  около 12 h. Над 99% от приложената доза такролимус се метаболизира в черния дроб при участие на СУРЗА. Получават се 9 метаболита с по-слаба фармакологична активност. ▲ Tacrolimus е макроцикличен лактон, инхибиращ калциневрина. Потиска сигналната Т-лимфоцитна трансдукция и IL-2 транскрипция. Подобно на циклоспорин той потиска Т-лимфоцитите, респ. хуморалния имунитет. Tacrolimus е около 100 пъти по-силен имunosупресор в сравнение с циклоспорина и за разлика от него се отличава с голяма терапевтична ширина.

**Показания:** Трансплантация на черен дроб, бъбрек, бял дроб, сърце или тънко черво.

**Рисков фактор за бременността:** С.

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Приложение: (1)** На възрастни пациенти обикновено в първите 2–3 дни такролимус се инфузира венозно (разреден в 500 ml физиологичен разтвор или 5% глюкоза) ДД от 50 до 100 mcg/kg; първото въвеждане се прави не по-късно от 6 h след извършване на органната трансплантация. Препоръчва се имunosупресивната активност на такролимус да бъде засилена с ГКС, приложен в съответната ДД. Пациентите трябва да преминат на р.о. терапия, колкото е възможно по-бързо (обикновено след 48–72 h). Оралната ДД такролимус варира от 150 до 300 mcg/kg. Тя се разделя на 3 до 4 еднакви ЕД. Често пъти ниските ДД такролимус се оказват достатъчни за провеждане на поддържаща терапия. **(2)** При деца такролимус се прилага по същия начин, но се използват по-високи ДД (в mg/kg) в сравнение с възрастни: за i.v. инфузия в първите 2 до 3 дни по 100 mcg/kg и обикновено след 72-ия час р.о. по 300 mcg/kg (разделени в 3–4 приема).

**Взаимодействия:** Имunosупресивният ефект и нефротоксичността на такролимус се засилват при едновременно приложение с циклоспорин. Аминозидите, полимиксините, НСПВЛ и амфотерицин потенцират нефротоксичността на такролимус.

**Нежелани реакции:** С честота над 10% – хипертензия, периферни отоци, главоболие, безсъние, фебрилитет, сърбеж, хипо- или хиперкалемия, хипергликемия, хипомагнезиемия, диария, гадене, повръщане, коремни болки, анемия, левкоцитоза, асцит, тремор, парестезии, спиналгия, мускулна слабост, повишаване серумните нива на креатинин, ателектаза, диспнея; от 1% до 10% – кожни обриви, запек, развитие на уроинфекция, олигурия, тромбоцитопения. При предозиране НЛР се засилват, хемодиализата е неефективна и трябва да се провежда поддържащо лечение. **Противопоказания:** Повишена чувствителност към препарата или неговите съставки (хидрогенирано рициново масло в инжекционната форма).

#### **L04AX** Други имunosупресори

##### АЗАТИОПРИН – INN (АТС код: L04AX01)

● **Atioprine®** (PharmaSwiss Česká republika s.r.o.) – филмирани таблетки 50 mg (оп. по 28, 30, 50 и 56 бр.).  
● **Azathioprine Teva®** (Тева Фармасютикълс България ЕООД) – таблетки 50 mg (оп. по 90, 100 и 250 бр.). ● **Immunoprin®** (Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG) – филмирани таблетки по 75 и 100 mg (оп. по 50 и 100 бр.). ● **Imuran®** (Aspen Pharma Tradin g Ltd) – обвити таблетки 50 mg (оп. по 25 и 100 бр.). ▼ Има  $t_{1/2}$  3 h и СПП 30%. В организма се превръща в активен метаболит – 6-меркаптопурин, който е аналог на аденина (6-аминопурин) и инхибира фосфорибозилпирифосфат трансферазата. ▲ Азатиоприн се включва в образуването на лъжливи нуклеотиди при синтеза на пуриновите бази. В резултат се нарушава синтеза на ДНК в S-фазата на цикъла на туморните клетки. Препаратът потиска също развитието на Т-лимфоцитите и има *имunosупресивно действие*, което е по-силно изразено в сравнение с цитостатичното. Имunosупресивната му активност е насочена по отношение на клетъчно медирания имунитет. Азатиоприн потиска образуването на антитела като първична имунна реакция и затова е ефективен при органна трансплантация.

**Показания:** За *имunosупресивно лечение* при хомотрансплантация на бъбрек и други органи. В комбинация с ГКС и/или други процедури азатиоприн се използва за различни клинични цели, например намаляване на дозата или спиране прилагането на ГКС при някои пациенти, страдащи от остър РА, lupus erythematosus, dermatomyositis/polymyositis, автоимунен хроничен активен хепатит, remphigus vulgaris, polyarteriitis nodosa, автоимунна хемолитична анемия, идиопатична хронична рецидивираща тромбоцитопенна пурпура. Показан е също при псориазис.

**Рискова категория за бременност:** D.

**Рискова категория за кърмене:** L3.

**Приложение:** (1) Азатиоприн се назначава *орално* в ДД 4 mg/kg преди *присаждане на бъбрек* в продължение на 1 до 7 дни. ДД се разделя на 2-3 приема. След трансплантацията той се прилага в същата ДД в продължение на 30 до 60 дни, след което ДД се намалява на 2 или 3 mg/kg. В тази доза азатиоприн се прилага продължително време. При възникване на симптоми на отхвърляне дозата отново се повишава на 4 mg/kg/24 h. (2) При *автоимунни заболявания* азатиоприн се прилага най-често в ДД от 1,5 до 2 mg/kg, но при необходимост тя може да се увеличи до 250 mg/8 h (разделена на 2 до 4 приема). Лечението е продължително. (3) При *псориазис* азатиоприн се предписва по 50 mg/8 h в продължение на 14 до 48 дни. По време на терапията е необходим строг хематологичен контрол. Намаляването на броя на левкоцитите до  $4 \cdot 10^3/l$  изисква намаляване на ДД азатиоприн. При левкоцити  $3 \cdot 10^3/l$  лечението се спира. Прелива се кръв, прилагат се стимулатори на левкопоезата.

**Взаимодействия:** Алопуринол блокира ензима ксантиноксидаза, който метаболизира азатиоприна. При едновременно прилагане на двата препарата противотуморното действие се потенцира. Това позволява дозата на азатиоприна да се намали до 25% от обикновената. Азатиоприн потенцира имunosупресивното действие на ГКС и често се прилага едновременно с тях. Терапевтичният ефект се проявява едва след няколко седмици и дори месеца и може да се изрази в намаляване на ДД или необходимостта от употреба на ГКС.

**Нежелани реакции:** Анорексия, повдигане, отпадналост, холестаза, токсичен хепатит, отслабване резистентността към инфекции. **Противопоказания:** Силно потискане на хемопоезата, тежки УЧФ, ХБН.

**МЕТНОТРЕХАТЕ – INN** (АТС код: L04AX03) (вж. гл. L01BA)

**THALIDOMIDE – INN** (АТС код: L04AX02)

● **Thalidomide Celgene®** (Celgene Europe Ltd) – капсули 50 mg (оп. по 14 и 28 бр.). Талидомид се отпуска *в съответствие с програмата за превенция на бременността*. ▲ Точният му антинеопластичен механизъм остава неизяснен. Той е свързан с *антиангиогенни и антиексудативни ефекти*. Талидомид *инхибира продукцията на TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, а повишава продукцията на IL-2, IL-4 и IL-5*. Инхибира също нуклеарен фактор NF- $\kappa$ B, който регулира експресията на гени, отговорни за клетъчния растеж, процесите на апоптоза и метастазиране. Талидомид инхибира експресията на адхезионни молекули (ICAM-1, VCAM-1 и E-selectin), чрез което пречи на прикрепването на миеломни костно-мозъчни клетки към стромалните клетки при мултиплен миелом.

**Показания:** В комбинация с *melphalan\* (sarcolysin\*)* и *prednisone* като първа линия на лечение на ПНВ с нелекуван *мултиплен миелом* или неподходящи за високодозова ХТ. С талидомид са постигнати терапевтични резултати при сарком на Капоши, глиобластом, *erythema nodosum leprosum* и др. Клинично се изпитват **талидомидови аналози** (*Actimid\*, Revimid\**) с намален и дори липсващ тератогенен потенциал.

**Рискова категория за бременност:** X.

**Приложение:** Препоръчва се терапията да започне с 200 mg талидомид в един орален прием вечер преди лягане, със или без храна в продължение на 6 седмици. Максималният брой лечебни цикли е 12.

**Нежелани реакции:** Тератогенност (фокомелия, амелия), неутропения, левкопения, анемия, лимфопения, тромбоцитопения, парестезия, дизестезия, периферна невропатия, тремор, замаяност, сомнолентност, отоци по крайниците, артралгия, миалгия, хипербилирубинемия, повръщане, ксеростомия, суха кожа, уртикария, фебрилитет, диспнея, бради- или тахикардия, аритмия, хипотензия, СН, гърчове, пневмония, хематурия.