

Arzneimittelklassen oraler Tumortheraeutika Teil 2

DGOP

Tobias Großmann, Leipzig

Systematik

1. Niedermolekulare Kinase-Inhibitoren (nmKI)
2. Immunmodulatoren
3. Hemmstoffe von Enzymen

Teil 1

Targeted
Therapies

4. Sonstige

5. Alkylanzien
6. Antimetabolite
7. Mitosehemmer/Spindelgifte
8. Topoisomerase –Hemmstoffe

Teil 2

Klassische
Zytostatika

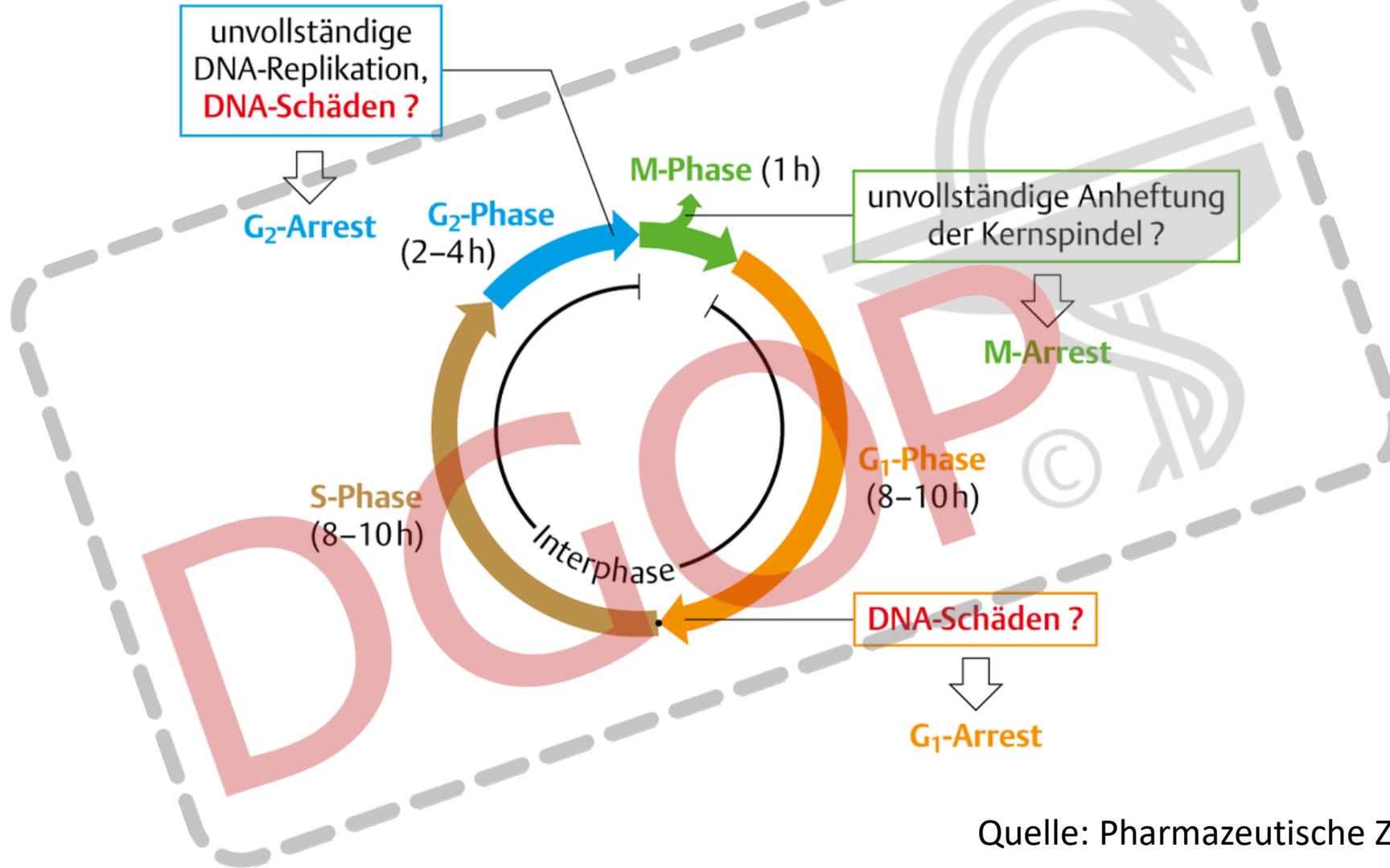
9. Hormone / Antihormone

Zytostatika

- Phasenspezifisch
 - z.B. Antimetabolite
- Phasenunspezifisch
 - z.B. Alkylantien
- Greifen in diverse Stoffwechselfvorgänge ein
- Wirken teilweise synergistisch (Kombinationsschemen)

DGOP

Der Zellzyklus



Quelle: Pharmazeutische Zeitung

5. Alkylanzien

- Chemisch inhomogene Gruppe organischer Moleküle mit reaktiven Gruppen + Platinverbindungen (⊘ Peroralia)
- Reaktive Gruppen reagieren intrazellulär mit anderen funktionellen Gruppen
 - Phosphatgruppen der DNA
 - Carbonylgruppen von Proteinen
- Alkylierungsreaktionen mit DNA und RNA Basen
 - Punktmutationen in der DNA
 - Funktionsstörungen (Proteine)
 - Quervernetzungen von DNA und Funktionsproteinen

Alkylanzien

- Auswirkung besonders in G1, S und G2-Phase
 - Inaktivierung von Enzymen
 - Durch Zerstörung der DNA-Struktur wird Replikationsfähigkeit gestört
 - Zelltod durch irreversible DNA-Schäden und/oder gestörte RNA und Proteinbiosynthese
 - Reparaturmechanismen funktionieren nicht

Alkylanzien – Einteilung (nach Struktur)

N-Lost-Abkömmlinge

- Chlorambucil
- Estramustinphosphat **i.v.**
- Melphalan **i.v.**

Substituierte N-Lost-Derivate / Oxazaphosphorine

- Cyclophosphamid **i.v.**
- Trofosfamid

Bismethanosulfonate

- Busulfan **i.v.**
- Treosulfan **i.v.**

Nitrosoharnstoffe

- Lomustin (CCNU)

Triazene

- Temozolomid **i.v.**

Sonstige

- Procarbazin

Wirkstoff: **Chlorambucil**

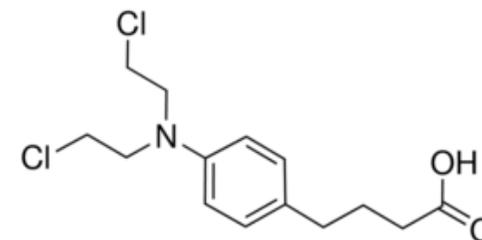
FAM: LEUKERAN 2mg FTA

Indikation:

- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)
- Niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

Nebenwirkung:

- Irreversible Knochenmarkschädigung (Myelosuppression), dosislimitierend
- Neutropenie (Verminderung der Granulozyten im Blut)
- Lungenfibrose bei kumulativer Dosis **> 2000 mg**



Wirkstoff: **Estramustinphosphat** i.V.

FAM: ESTRACYT 140 mg HKP Kohl Pharma

Kombinationsmolekül mit Estradiol- und alkylierendem Anteil zusätzlich östrogenartige

Wirkung → Hormone

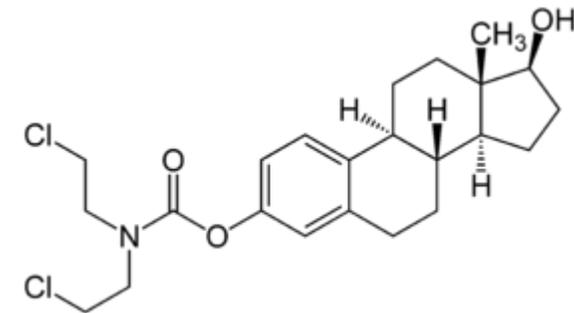
+ Interaktion mit Tubulin → Mitosehemmstoffe

Indikation:

- Prostata-Karzinom

Nebenwirkung:

- Kardiovaskuläre Störungen, Myelosuppression, Libido- und Potenzverlust



Wirkstoff: **Melphalan** i.v.

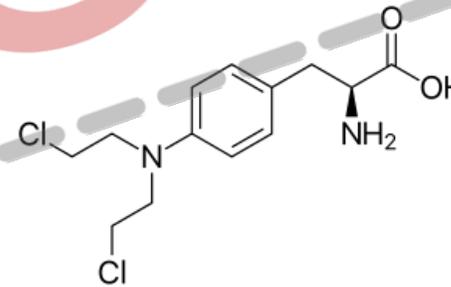
FAM: ALKERAN 2 mg FTA

Indikation:

- Plasmozytom, Ovarialkarzinom, Melanom, Hochdosis-Stammzelltransplantation

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie
- Mukositis, Appetitlosigkeit, Diarrhoe



Wirkstoff: **Cyclophosphamid** i.V.

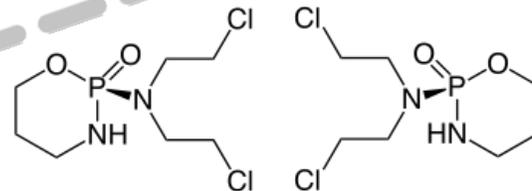
FAM: ENDOXAN 50 mg UTA

Indikation:

- Leukämien, Lymphome, multiples Myelom, Ovarial-Ca, Mamma-Ca, kleinzelliges Bronchial-Ca (SCLC), Neuroblastom
- Immunsuppression, Autoimmunerkrankungen (z.B. MS)
Dosierung z.B.: 100 mg / m² d 1-14 im CMF Protokoll

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie
- Zystitis, Blasenfibrose
- Übelkeit, Erbrechen bei Hochdosis



Endoxan Tabletten

Endoxan Tabletten sind zur oralen Einnahme bestimmt. Es empfiehlt sich, die Tabletten morgens einzunehmen und vor, während bzw. unmittelbar nach der Gabe ausreichende Mengen Flüssigkeit zu sich zu nehmen und auf eine regelmäßige Blasenentleerung zu achten.

Wirkstoff: **Trofosamid**

FAM: IXOTEN MTA 50 mg

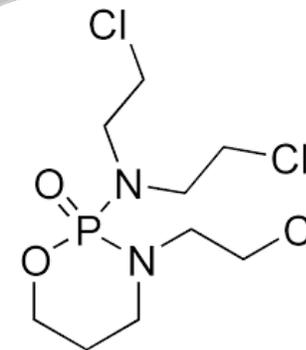
- Prodrug, wird zu Ifosfamid und Cyclophosphamid metabolisiert
- G2 – Phase, bei höherer Dosierung S-Phase

Indikation:

- NHL, nach Versagen der Standardtherapie

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie
- Zystits (Blasenschutz!)



Wirkstoff: **Busulfan** i.v.

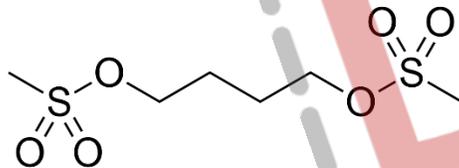
FAM: MYLERAN 2 mg FTA

Indikation:

- CML (palliativ), Konditionierung vor Stammzelltransplantation

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Neutropenie, Thrombopenie, Anämie
- Selten Lungenfibrose „Busulfanlunge“



Wirkstoff: **Treosulfan** i.v.

FAM: OVASTAT HKP 250 mg

Dosis:

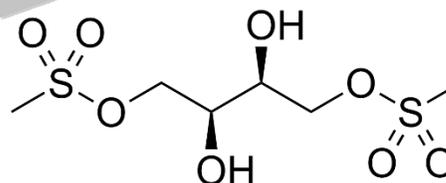
- 750-1250 mg/d p.o. d 1-28 alle 56 d

Indikation:

- Ovarialkarzinom

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, lange Neutropeniephase Thrombopenie
- Selten Lungenfibrose, Pneumonie



Wirkstoff: **Lomustin**

FAM: CECENU 40 mg HKP

„CCN“

Dosis: 80-130 mg/m² /d p.o. d1 alle 6-8 Wochen

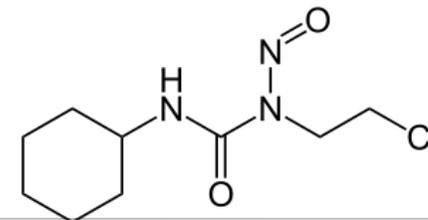
Halbwertszeit aktive Metaboliten: 5 – **72 h**

Indikation:

- Hirntumoren, Hirnmetastasen, M.Hodgkin, Melanom, SCLC

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie, Anämie
- Gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Mukositis
- Nervensystem: Neurotoxizität, Verwirrtheit



Wirkstoff: **Temozolomid** i.V.

FAM: TEMODAL HKP / generisch 5 mg / 20 mg / 100 mg / 140 mg / 250 mg / 280 mg

Bioverfügbarkeit p.o. 100 %, liquorgängig

Standarddosis: 200 mg/m²/d p.o. d1-5; q4W

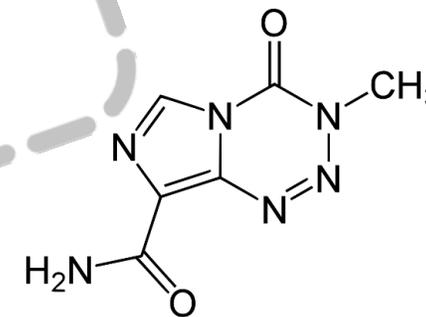
Initialdosis für Cx vorbehandelte Patienten: 150 mg/m² p.o. d1-5 dann Standarddosis

Indikation:

- Maligne Gliome, ZNS-Tumore, Melanome

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie, Anämie
- Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen, Schwindel, Fieber, Krämpfe



Wirkstoff: **Procarbazin**

FAM: NATULAN HKP 50 mg

Orale Bioverfügbarkeit 95-100 %

liquorgängig

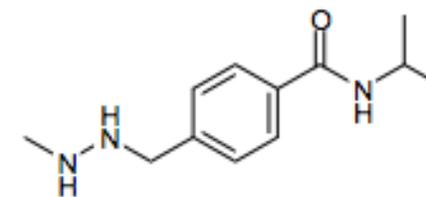
Dosierung: 100 mg/m²/d p.o. d 1-14 alle 21-28 Tage

Indikation:

- M. Hodgkin, ZNS-Tumoren

Nebenwirkung:

- Verzögert einsetzende Myelosuppression
- Tachykardie, Hypotonie
- **Starke Übelkeit, Erbrechen** (hoch emetogen)
- Leber- und Nierentoxisch (BB!)



Procarbazin

6. Antimetabolite

„Antifolat“

- Methotrexat **i.v.**

Purinanaloga

- 6-Mercaptopurin
- 6-Thioguanin
- Fludarabinphosphat **i.v.**

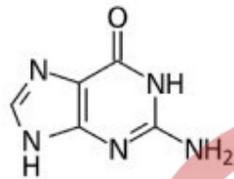
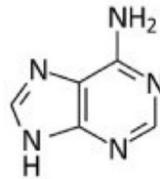
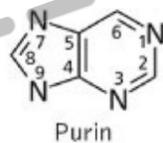
Pyrimidinanaloga

- 5-FU Derivate **i.v.**
- Capecitabin
- [Tegafur/Uracil (UFT)] a.H.
- TEYSUNO (Tegafur, Gimeracil, Oteracil)
- Trifluridin/Tipiracil

Wirkmechanismus Antimetabolite

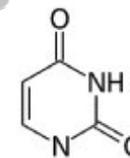
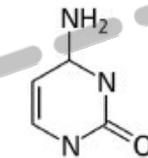
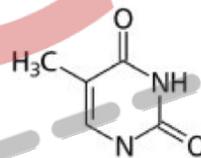
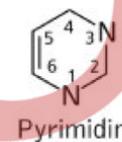
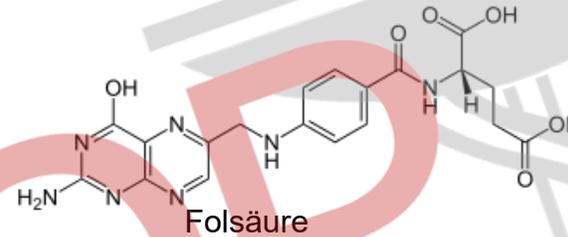
Einteilung nach Struktur und Wirkweise

- Purinanaloga



- Pyrimidinanaloga

- „Antifolat“ -
Folsäureantagonisten



<https://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/>

- Verdrängen von natürlichen Stoffwechselbausteinen
- Bildung funktionsuntüchtiger Makromoleküle
- Blockieren von Enzymen

Unspezifisch – d.h. der Stoffwechsel aller sich schnell teilenden Zellen ist in gleicher Weise betroffen !

DGOP

Wirkstoff: **Methotrexat, MTX** i.v.

FAM: generisch, TAB

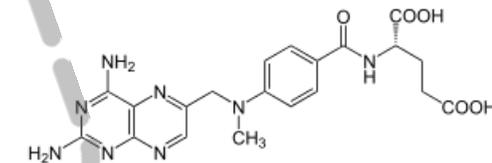
Indikation:

- Akute Leukämien, Lymphome, Sarkome, versch. Karzinome, z.B. Mamma-CA
- Oral auch: Psoriasis vulgaris, rheumatoide Arthritis (7,5 mg 1 x wöchentlich)
- Immunsuppression

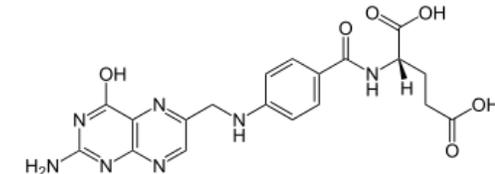
Nebenwirkung:

- Knochenmark (Myelosuppression / Leuko-Thrombopenie)
- Lebertoxisch – CAVE Alkohol
- Mukositis, Stomatitis, Durchfälle

Höhere Affinität zu Dihydrofolreduktase, als Folsäure selbst. Übertragung der Einkohlenstoff-Fragmente zur Synthese von Purinnukleotiden und Dextoxyribonukleinsäuren wird blockiert.



MTX



Folsäure

MTX – Auf die Dosis kommt es an!

Dosierung Erwachsene:

1.1. Rheumatoide Arthritis:

Die empfohlene Initialdosis beträgt 7,5 mg Methotrexat einmal wöchentlich als orale Applikation. Die orale Dosis kann auch auf drei Einzelgaben zu je 2,5 mg Methotrexat verteilt werden, die einmal wöchentlich jeweils im Abstand von 12 Stunden genommen werden.

Je nach Krankheitsaktivität kann bei guter Verträglichkeit die Initialdosis schrittweise um 2,5 mg gesteigert werden. Alternativ kann auch mit einer höheren Dosis begonnen werden. Die mittlere wöchentliche Dosis beträgt 15-20 mg Methotrexat. Eine Wochendosis von 20 mg Methotrexat soll nicht überschritten werden.

Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte - soweit möglich - die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

1.2. Psoriasis vulgaris und Psoriasis arthropathica:

Empfohlene Initialdosis (bezogen auf einen durchschnittlichen Erwachsenen von 70 kg KG): Es wird eine einmalige Testdosis von 2,5 bis 5 mg Methotrexat zur Abschätzung der Toxizität empfohlen.

Bei unveränderten Laborparametern eine Woche später Fortführung mit ca. 7,5 mg. Die Dosierung wird unter Überwachung der Laborparameter schrittweise gesteigert bis ein optimales Therapieergebnis erreicht wird. Eine Wochendosis von 30 mg Methotrexat sollte im Allgemeinen nicht überschritten werden. Nach Erreichen des gewünschten Therapieergebnisses sollte - soweit möglich – die Dosierung schrittweise reduziert werden bis zur niedrigsten noch wirksamen Erhaltungsdosis.

Fallbeispiel:

- Patient 65 Jahre – 230 mg innerhalb von 23 Tagen
- Verordnung Methotrexat 10 mg (1-0-0)
→ Beabsichtigt war 10 mg / 1 x wöchentlich!

geb.:	[redacted]			
5	BVG	Sonstige	Sprechst.	Datum: 24.11.92
0	6	7	8	9
Anz. d. Apoteke	Unfalltag	Unfallbetrieb		
Taxe	Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen!)			
144.87	Methotrexat 10mg (1-0-0)			
Gemeinschaftspraxis Dr. med. [redacted]				

Abb. 1 Irrtümlich viel zu viel verordnet:
Der Patient nahm 10 mg MTX pro Tag statt,
wie beabsichtigt, pro Woche!

Quelle: MMW - Fortschritte der Medizin – Springer Journals

Published: Jul 1, 2016

MTX – Auf die Dosis kommt es an!

Wichtiger Warnhinweis zur Dosierung von Methotrexat:

Methotrexat zur Therapie von **onkologischen Erkrankungen** muss **sorgfältig und abhängig von der Körperoberfläche dosiert** werden.

Fehlerhafte Dosierung von Methotrexat kann zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschließlich tödlich verlaufender, führen. Das medizinische Personal und die Patienten sind entsprechend zu unterweisen.

Fachinfo: Methotrexat Tabletten Lederle

MTX – Auf die Dosis kommt es an!

Dosisbereich	Applikation	Dosierung
Niedrigdosis	p.o.	Ca. 4 - 60 mg / m ²
Mittlere Dosis	i.v.	500 mg / m ²
Hochdosis	i.v.	12.000 mg / m ² *

* Hochdosistherapie mit Calciumfolinat-Rescue Therapie „RESCUVOLIN“
Stationäre Therapie unter entsprechender Spiegelbestimmung

Intramuskuläre und intrathekale Gabe auch möglich

Wird auch zur Beendigung einer Eileiter- oder Bauchhöhlenschwangerschaft eingesetzt
→ wirkt hemmend auf schnell teilende Embryzellen

Wirkstoff: **6-Mercaptopurin**

FAM: PURI-NETHOL TAB 10/50 mg

Dosierung: 50-75 mg/m² /d p.o. täglich

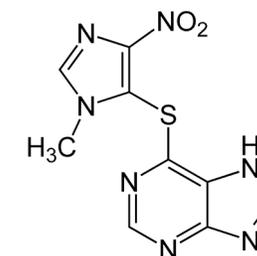
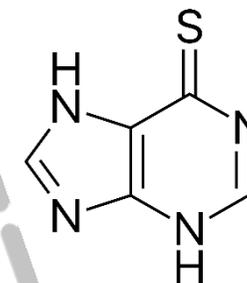
Indikation: ALL

Nebenwirkung:

- Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie, Anämie
- Leberschädigung
- Fieber, Immunsuppression

Hinweis: Wirkstoff: **Azathioprin** FAM: IMUREK = Immunsuppressivum

→ Prodrug für 6-Mercaptopurin



Wirkstoff: **6-Thioguanin**

FAM: THIOGUANIN TAB 40 mg

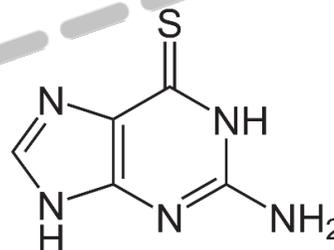
Dosierung: 80-200 mg/m² /d p.o. täglich über 5-20 Tage

Indikation:

- AML, ALL

Nebenwirkung:

- Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie, selten Anämie
- Mukositis, Diarrhoe
- Leber- und Niereninsuffizienz



Wirkstoff: **Fludarbinphosphat** i.v.

FAM: oral aktuell nur als Import-Arzneimittel

- Inkorporation in DNA und RNA und versch. Enzyme

Dosis: Oral 40 mg/m²

Indikation:

- B-CLL, Lymphome

Nebenwirkung:

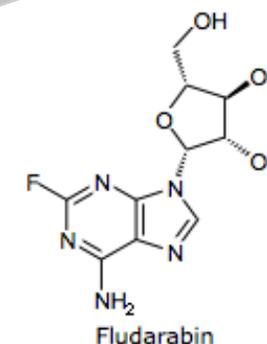
- Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie, Anämie
- Periphere Neuropathie mit Parästhesien
- Immunsuppression, Tumorlysesyndrom
- Nierentoxisch

Package leaflet: Information for the user

Fludara® oral 10 mg film-coated tablets

Fludarabine phosphate

genzyme
A SANOFI COMPANY



Wirkstoff: **Fludarbinphosphat** i.v.

FAM: oral aktuell nur als Import-Arzneimittel

- Inkorporation in DNA und RNA und versch. Enzyme

Dosis: Oral 40 mg/m²

Indikation:

- B-CLL, Lymphome

Nebenwirkung:

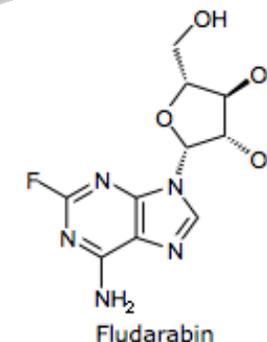
- Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie, Anämie
- Periphere Neuropathie mit Parästhesien
- Immunsuppression, Tumorlysesyndrom
- Nierentoxisch

Package leaflet: Information for the user

Fludara® oral 10 mg film-coated tablets

Fludarabine phosphate

genzyme
A SANOFI COMPANY



Unternehmen

Orale Zytostatika

Paradigmenwechsel in der Onkologie

Die Entwicklung oraler Zytostatika wird die Therapie verschiedener Karzinomkrankungen sowohl für den Patienten als auch für den behandelnden Arzt verändern. Die bevorstehende Markteinführung des Wirkstoffs Capecitabine als *Xeloda*[®] hat die Firma Hoffmann-La Roche zum Anlass genommen, auf der 2. Europäischen Konferenz „Perspectives in Colorectal Cancer“ in Barcelona, die Implikationen dieser Therapieform unter Experten zu diskutieren.

nahmen unterlassen. Darüber hinaus ist zur Durchführung einer effektiven Therapie die Einnahme großer Tablettenzahlen notwendig, sodass bei Patienten mit reduzierter Compliance das Risiko einer Unterdosierung besteht und der Therapieerfolg in Frage gestellt wird.

Die in Barcelona versammelten Onkologen werteten als weiteren kritischen Punkt die Anwendung von *Xeloda* durch in der Chemotherapie nicht speziell erfahrene Ärzte. Schon heute werden viele

ner unkomplizierten Therapie verleiten“, erklärte Dr. Stephan Schmitz (Köln): „Onkologie ist aber keine Kochbuch-Medizin, da jeder Tumorpatient einer individuellen Therapie bedarf.“

Zu bedenken sei auch, dass onkologische Schwerpunktpraxen durch Wegfall der Infusionspauschale Umsatzeinbußen erleiden werden. Um den therapeutischen Fortschritt aus pekuniären Gründen nicht aufzuhalten, plädierten die Experten für eine Änderung der Vergütungsstrukturen. „Onkologie ist beratungsintensiv, mit oralen, ambulanten Therapieformen erst recht“, so Schmitz.

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch (Universitätsklinik Bonn) wies darauf hin, dass Kolonkarzinome in Deutschland bei mehr als 50 Prozent der Pati-

Kurz informiert

Dräger: Medizintechnik wächst – Die Drägerwerk AG, Lübeck, erwirtschaftete im Geschäftsjahr 1999 einen Umsatz von zwei Milliarden DM. Mit einer Umsatzrendite von nur einem Prozent sei man jedoch alles andere als zufrieden, sagte Theo Dräger, Vorstandsvorsitzender der Gesellschaft, anlässlich der Bilanzpressekonferenz. Für das laufende Geschäftsjahr 2000 werde jedoch wieder ein besseres Ergebnis erwartet. „Profitables Wachstum und Ausbau der weltweiten Technologieführerschaft in den Feldern Medizin-, Sicherheits- und Luftfahrttechnik sind vorrangige Ziele für die Dräger-Gruppe“, sagte der Vorstandsvorsitzende.

Immerhin hätten außeror-

Deutsches Ärzteblatt / Heft 40/6. Oktober 2000

Wirkstoff: **Capecitabin**

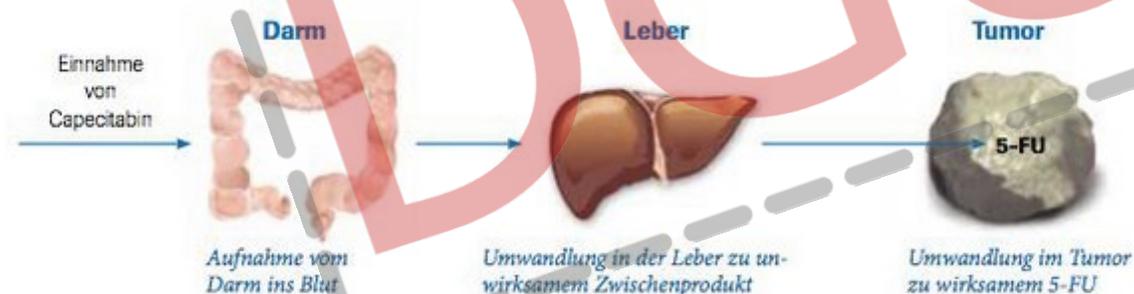
FAM: Xeloda 500 mg / 150 mg, generisch

Dosierung: 2000-2500 mg/m² p.o. d 1-14 alle 21 Tage, Verteilt auf 2 Tagesdosen, 30 Minuten nach dem Essen

CAVE: Wirkverstärkung durch Folinsäure und Derivate

Indikation:

- Kolonkarzinom, Mammakarzinom, Magenkarzinom
- Kopf-Hals-Tumore, Pankreaskarzinom



Quelle: www.roche.de

Dosierung

Tab. 1: Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Capecitabin-Anfangsdosierung von 1.250 mg/m²

	Dosierung 1.250 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standarddosierung 1.250 mg/m ²	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75%) 950 mg/m ²	Reduzierte Dosis (50%) 625 mg/m ²
Körperoberfläche (m ²)	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
≤ 1,26	1.500	–	3	1.150	800
1,27–1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39–1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53–1,66	2.000	–	4	1.500	1.000
1,67–1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79–1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93–2,06	2.500	–	5	1.950	1.300
2,07–2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Quelle: Fachinfo

Dosierung

Tabelle 2: Berechnung der Standarddosierung sowie von reduzierten Dosierungen entsprechend der Körperoberfläche für eine Capecitabin-Anfangsdosierung von 1.000 mg/m²

	Dosierung 1.000 mg/m ² (zweimal täglich)				
	Standarddosis 1.000 mg/m ²	Anzahl der 150 mg und/oder 500 mg Tabletten pro Einnahme (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)		Reduzierte Dosis (75%) 750 mg/m ²	Reduzierte Dosis (50%) 500 mg/m ²
Körperober- fläche (m ²)	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39 – 1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53 – 1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67 – 1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79 – 1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93 – 2,06	2.000	–	4	1.500	1.000
2,07 – 2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Quelle: Fachinfo

Wirkstoff: **Capecitabin**

Nebenwirkungen:

Dosislimitierend

- Diarrhoe (ca. 50 % der Patienten)
- Bauchschmerzen, Übelkeit
- Mukositis
- Hand-Fuß-Syndrom
- Myelosuppression, Neutropenie, Thrombopenie, Anämie
- Kardiotoxizität

Sonstige

- Fatigue, Fieber
- Geschmacksveränderung, Alopezie, Nagelveränderungen

CAVE: DPD-Mangel → Nebenwirkungen sind stärker ausgeprägt

[Dihydropyrimidin-Dehydrogenase]

Diarrhoe:

- Flüssigkeits- und Elektrolytersatz
- Loperamid Dosierung: initial 4 mg; dann 2 mg alle 2 h / nach jedem flüssigen Stuhl // maximal 16 mg / Tag

FU als topisches Zytostatikum

EFUDIX – Creme

Indikation:

Prämaligne Hautveränderungen wie aktinische Keratosen oder Morbus Bowen.

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Efudix 5 % Creme

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Fluorouracil

1 g Creme enthält 50 mg Fluorouracil

VERRUMAL – Lösung

Indikation:

Vulgäre Warzen

(Sonderform: Dornwarzen, an druckbelasteten Stellen der Fußsohle),
plane juvenile Warzen der Extremitäten.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Verrumal

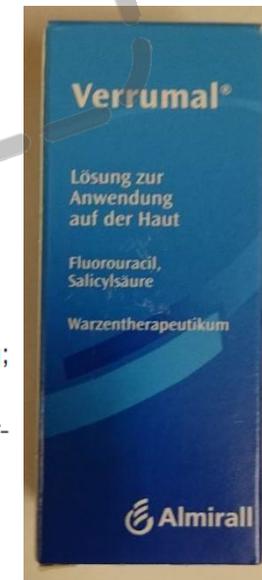
Lösung zur Anwendung auf der Haut

Fluorouracil, Salicylsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g Lösung enthalten: Fluorouracil 0,5 g;
Salicylsäure 10,0 g.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dimethylsulfoxid 8,0 g



Wirkstoff: Tegafur, Gimeracil, Oteracil

FAM: TEYSUNO

Tseysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg

Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 15 mg Tegafur, 4,35 mg Gimeracil und 11,8 mg Oteracil (als 14,7 mg Oteracil-Kalium).

Tseysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg

Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 20 mg Tegafur, 5,8 mg Gimeracil und 15,8 mg Oteracil (als 19,6 mg Oteracil-Kalium).

Tegafur → Prodrug von 5 FU

Gimeracil → DPD-Hemmer um Abbau von 5 FU zu verhindern

Oteracil → OPRT-Hemmer der 5 FU Aktivität in Magen-Darm-Mukosa reduziert

Indikation:

- Magenkarzinom in Kombination mit Cisplatin (i.v.)

Nebenwirkung:

- Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie
- Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen

Wirkstoff: Tegafur/Uracil → außer Handel FAM: UFT

Wirkstoff: Trifluridin/Tipirasil

FAM: LONSURF

Lonsurf 15 mg/6,14 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 15 mg Trifluridin
und 6,14 mg Tipiracil (als Hydrochlorid).

Lonsurf 20 mg/8,19 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 20 mg Trifluridin
und 8,19 mg Tipiracil (als Hydrochlorid).

Trifluridin → antineoplastisches Thymidin-Analogon

Tipiracil → hemmt Thymidin-Phosphorylase und hindert damit den Abbau von Trifluridin

Anfangsdosis: 35 mg/m² 2 mal täglich p.o. d1-5 und d8-12 q28d; Nicht mehr als 80 mg/Dosis!

Indikation:

- Metastasiertes Kolorektales Karzinom

Nebenwirkung:

- Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie
- Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen

7. Mitosehemmstoffe/Spindelgifte

Mikrotubuli sind Strukturen aus dem Protein Tubulin

Spindelgifte sind Inhibitoren des mikrotubulären Systems

→ Integraler Bestandteil der Kernspindel die sich während der Zellteilung bildet

→ Taxane **Nur i.v.**

- Stabilisieren Mikrotubuli und verhindern den Abbau, dadurch Abbruch Mitose

→ Vinca-Alkaloide **i.v. + p.o.**

- Tubulindestruierend
 - Zerstörung bereits polymerisierten Tubulins
 - Unterbrechung der Tubulinpolymerisation

Wirkstoff: **Vinorelbin** i.v.

FAM: Navelbine Weichkapsel

Dosis: 20 mg, 30 mg, 80 mg

Sind im Kühlschrank zu lagern!

Dosierung: Mono: Initial 60 mg/m² 1xwöchentlich, d1,8,15; ab d 22: 80 mg/m²

Maximaldosis 120 mg bzw. 160 mg / Woche Entspr. KOF 2 m²

Indikation:

- NSCLC, Mamma-CA

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Neutropenie
→ Dosisreduktion bei sinkender Neutrophilenzahl
- Neurotoxizität! – Parästhesien, motorische Störungen
- Mäßiggradige Alopezie

Umrechnung i.V. in orale Dosis

Für die Kombinationstherapie gilt die folgende Dosierungsempfehlung:

In klinischen Studien stellte sich heraus, dass eine orale Dosis von 80 mg/m² KOF einer i.v.-Dosis von 30 mg/m² bzw. eine orale Dosis von 60 mg/m² KOF einer i.v.-Dosis von 25 mg/m² KOF entspricht.

Dieses Umrechnungsverhältnis wurde angewendet, um kombinierte Anwendungsschemata zu entwickeln, bei denen NAVELBINE® abwechselnd i.v. und oral verabreicht wird, wodurch eine bessere Akzeptanz bei den Patienten erreicht werden kann.

Aufgabe: Berechnen Sie die Dosis für Tag 8 !

[Redacted] Apotheke
 Gartenweg 28 a
 04329 Leipzig
 Tel: 0341 - 22 90 380

[Redacted]
 Fax 0800 - 589 22 769

Name: [Redacted] Vorname: [Redacted] Geb.datum: 11.02.58
 Körpergewicht: 63 kg Körpergröße: 179 cm KOF: 1,8 m²
 Diabetiker: ja nein Zyklus-Nr.: 4 Kreatinin: 87 µmol/l
 Diagnose: Adeno-Ca. d. Kolo. Krankenkasse: AOK IK-Nr. KKK: 107299005
 Therapieschema: Carbo / Navelbrine gebührenpflichtig gebührenfrei privat

für interne Bemerkungen

Begleitmedikation:

Wirkstoff	Dosierung			Applikationsart			Trägerlösung	Volumen	Applikationsdatum						Applikationszeit
	relativ mg/m ²	absolut mg	Dosis %	Infus.	Injek.	Dauerinfusion / Pumpentyp			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	
Carboplatin	4	375 mg	X			<input type="checkbox"/> Folfuser (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	8.15
Navelbrine	20		X			<input type="checkbox"/> Folfuser (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input checked="" type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input checked="" type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	8.15
Navelbrine p.o. am 20.09.2018						<input type="checkbox"/> Folfuser (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	
Bitte als Kps. Navelbrine						<input type="checkbox"/> Folfuser (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	
						<input type="checkbox"/> Folfuser (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	

Aufgabe: Berechnen Sie die Dosis für Tag 8 !

Von: kai.neckermann@pierre-fabre.de [<mailto:kai.neckermann@pierre-fabre.de>]

Gesendet: Mittwoch, 9. Mai 2012 14:51

An: Tobias Grossmann

Cc: christian.rose@pierre-fabre.de

Betreff: Äquivalenz Vinorelbin iv-oral

Sehr geehrter Herr Großmann,
vielen Dank für das eben geführte Telefonat. Wie berichtet konnte über Bioäquivalenzstudien gezeigt werden, dass 25 mg Navelbine i.v. 60 mg Navelbine oral entsprechen und 30 mg Navelbine iv. 80 mg Navelbine oral entsprechen. Durch Extrapolation der Bioäquivalenz entsprechen 20 mg Navelbine i.v. dann 50 mg Navelbine oral.

Mit freundlichen Grüßen

Kai Neckermann

Dr. Kai Neckermann
Leiter Marketing Onkologie

PIERRE FABRE PHARMA GMBH
Jechtingerstr. 13
79111 Freiburg
Telefon 0761/45261-840
Telefax 0761/45261-868
kai.neckermann@pierre-fabre.de

Aufgabe: Berechnen Sie die Dosis für Tag 8 !

[Redacted] Apotheke
 Schwanenweg 28 a
 04329 Leipzig
 Tel: 0341 - 22 90 380

Versorgung von
 Parenteralia
 Fax 0800 - 589 22 769

für interne Bemerkungen

Name: [Redacted] Vorname: [Redacted] Geb.datum: 11.02.58
 Körpergewicht: 63 kg Körpergröße: 179 cm KOF: 1,8 m²
 Diabetiker: ja nein Zyklus-Nr.: 4 Kreatinin: 87 µmol/l
 Diagnose: Adeno-Ca. d. Blase Krankenkasse: AOK IK-Nr. KKK: 107299005
 Therapieschema: Carbop/ Navelbine gebührenpflichtig gebührenfrei privat

Wirkstoff	Dosierung			Applikationsart			Trägerlösung	Volumen	Applikationsdatum						Applikationszeit
	relativ mg/m ²	absolut mg	Dosis %	Infus.	Injekt.	Dauerinfusion / Pumpentyp			Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	
Carboplatin	4	375 mg		X		<input type="checkbox"/> Folfusor (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	13.09.2018 8.15						
Navelbine	20				X	<input type="checkbox"/> Folfusor (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input checked="" type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input checked="" type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	13.09.2018 8.15						
Navelbine p.o.						<input type="checkbox"/> Folfusor (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	20.09.2018						
	13,8					<input type="checkbox"/> Folfusor (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac) → Laufzeit: h	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	bitte als Kps. Navelbine						
						<input type="checkbox"/> Folfusor (Baxter) <input type="checkbox"/> Surefuser (Medac)	<input type="checkbox"/> NaCl 0,9% <input type="checkbox"/> Glucose 5%	<input type="checkbox"/> 100 ml <input type="checkbox"/> 250 ml <input type="checkbox"/> 500 ml <input type="checkbox"/> ml	Doukte						

50 mg/m² x 1,8 m² = 90 mg → 3 x 30 mg Navelbine Weichkapsel

8. Topoisomerase-Hemmstoffe

Topoisomerasen (TOP) sind Enzyme die die räumliche Struktur der DNA kontrollieren + modifizieren.

- Können DNA gezielt spalten (Strangbrüche)
 - Überspiralisierung und Verdrillung aufheben und wiederherstellen
 - Können Strangbrüche auch wieder verbinden und reparieren
- TOP I: Einzelstrangbrüche → Teilabschnitt kann abgelesen werden
- TOP II: Entdrillung und Verkürzung der DNS

Wirkstoff: **Topotecan** i.v.

FAM: HYCAMTIN KAP 0,25 / 1 mg

TOP I Inhibitor

Dosierung: 2,3 mg/m² d1-5; alle 21 d

Indikation:

- SCLC, Ovarial-, Zervix-Ca

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Leukopenie, Thrombopenie, Anämie
- Diarrhoe (30%), Übelkeit, Erbrechen, Alopezie
- Blutbild, Leber- und Nierenüberwachung

Wirkstoff: **Etoposid** i.v.

FAM: VEPESID K KAP 50/100 mg

TOP II Inhibitor

Dosierung: 50 mg /m² /d p.o. d 1-21, q28

Indikation:

- Bronchial-Ca, Hoden-Ca, Ovarial-Ca, M.Hodkin, NHL, AML

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Neutropenie, Thrombopenie
- Übelkeit, Erbrechen (v.a. bei p.o. im Vgl. zu i.v.)

Dosierung

Die Dosis von VEPESID K basiert auf der empfohlenen intravenösen Dosis unter Berücksichtigung der dosisabhängigen Bioverfügbarkeit von VEPESID K. Eine orale Dosis von 100 mg Etoposid entspricht einer Dosis von 75 mg intravenös. Eine orale Dosis von 400 mg entspricht einer Dosis von 200 mg intravenös. Die intraindividuelle

Wirkstoff: **Idarubicin** i.v.

FAM: ZAVEDOS ORAL KAP 5/10/25 mg

TOP II Inhibitor

+ DNA Interkalation (Einlagern in DNA)

+ Freie Radikale

Anthracycline! Alle anderen Wirkstoffe der Gruppe gibt es nur i.v.

Dosierung: 15-30 mg/m² p.o. d1-3; q21/28 d

Indikation: AML, ALL

Nebenwirkung:

- Knochenmark: Myelosuppression, Leuko- und Thrombopenie
Kardiotoxizität (EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Infarkt), Übelkeit, Erbrechen
 - **Kummulativdosis: Idarubicin p.o. max. 600 mg (-720) → Kardiotox! Alle Anthrazykline die vorher verabreicht wurden zählen mit!**
 - **Hinweis: Urin kann 1-2 Tage rötlich verfärbt sein**

9. Hormone / Antihormone

Hormone und Hormonantagonisten sind keine Zytostatika im eigentlichen Sinn, werden aber erfolgreich bei hormonsensiblen Tumoren angewendet. Das Wachstum lässt sich durch **Zufuhr** oder **Entzug** von Hormonen bremsen.

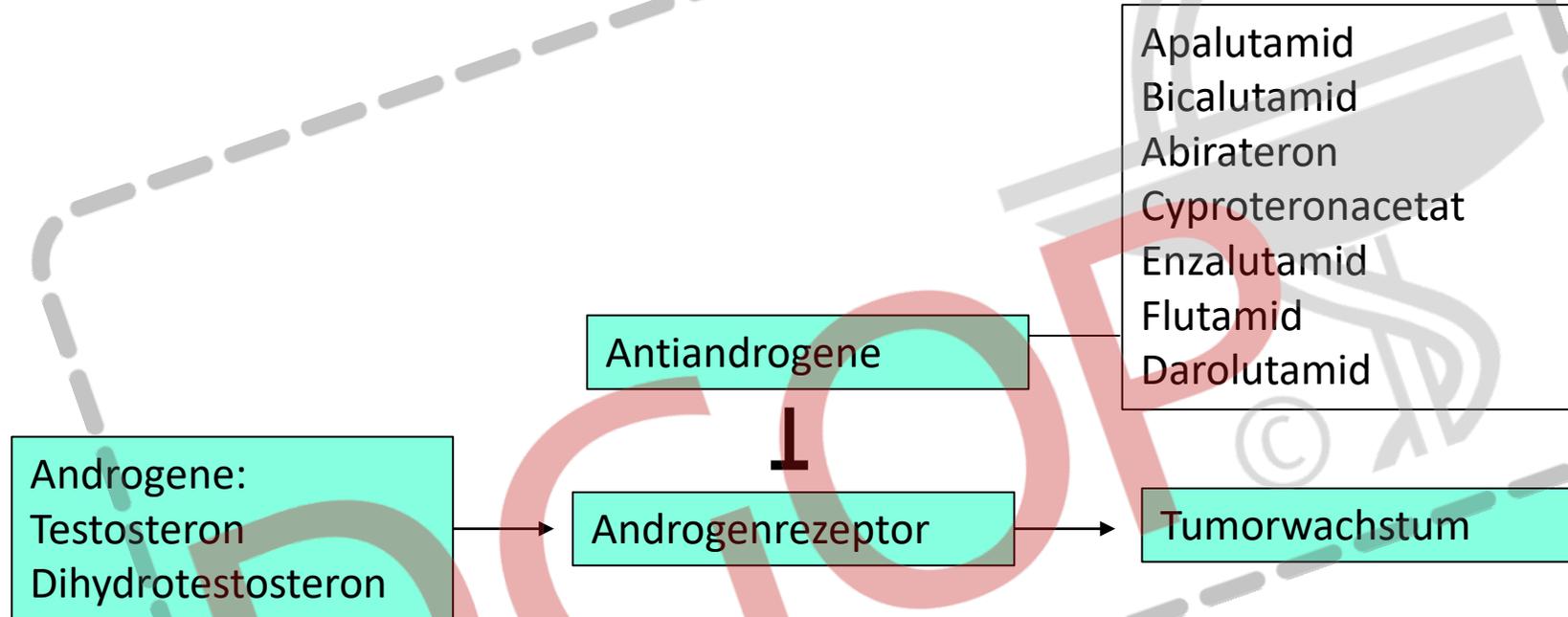
→ **Prostata-Ca**

→ **Mamma-Ca**

Aber auch Nieren-Ca, Pankreas-Ca, Endometrium-Ca

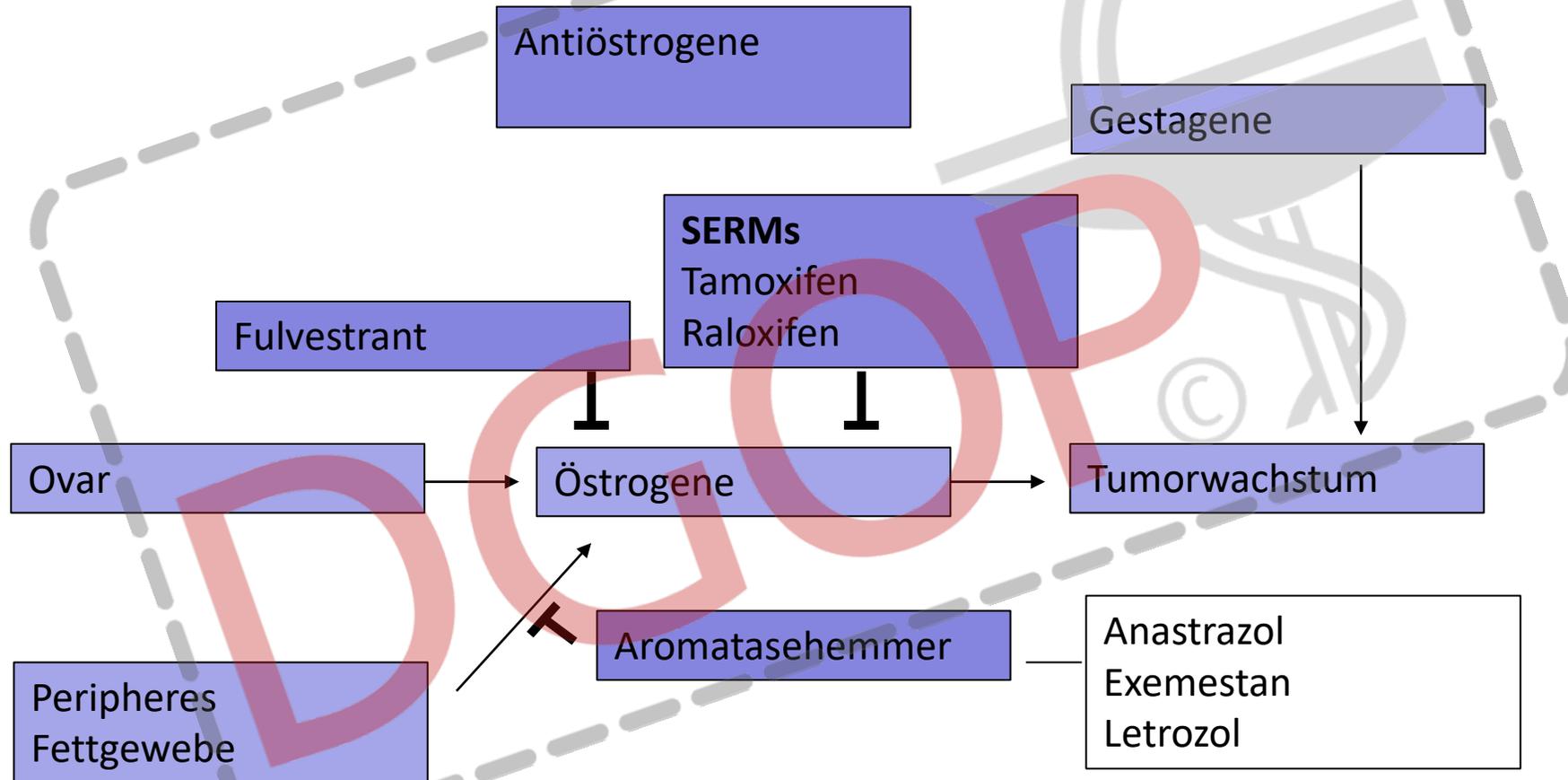
9. Hormone / Antihormone

→ Prostata-Ca



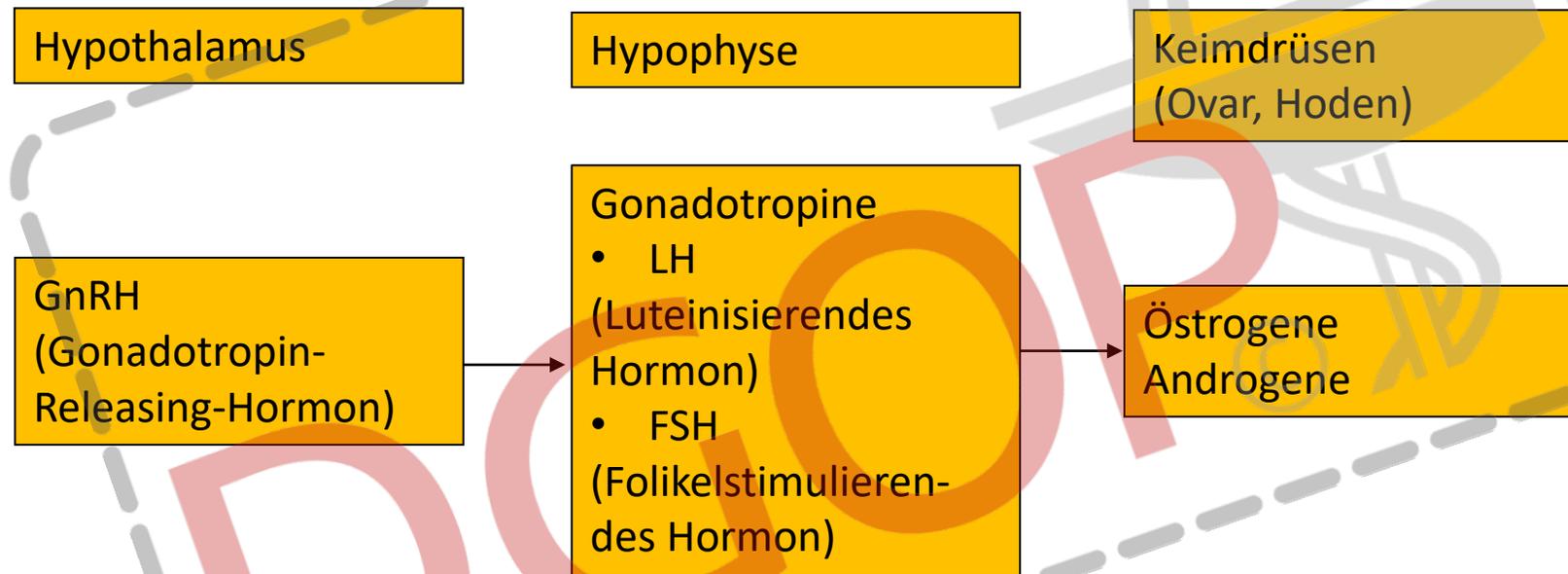
9. Hormone / Antihormone

→ Mamma-Ca



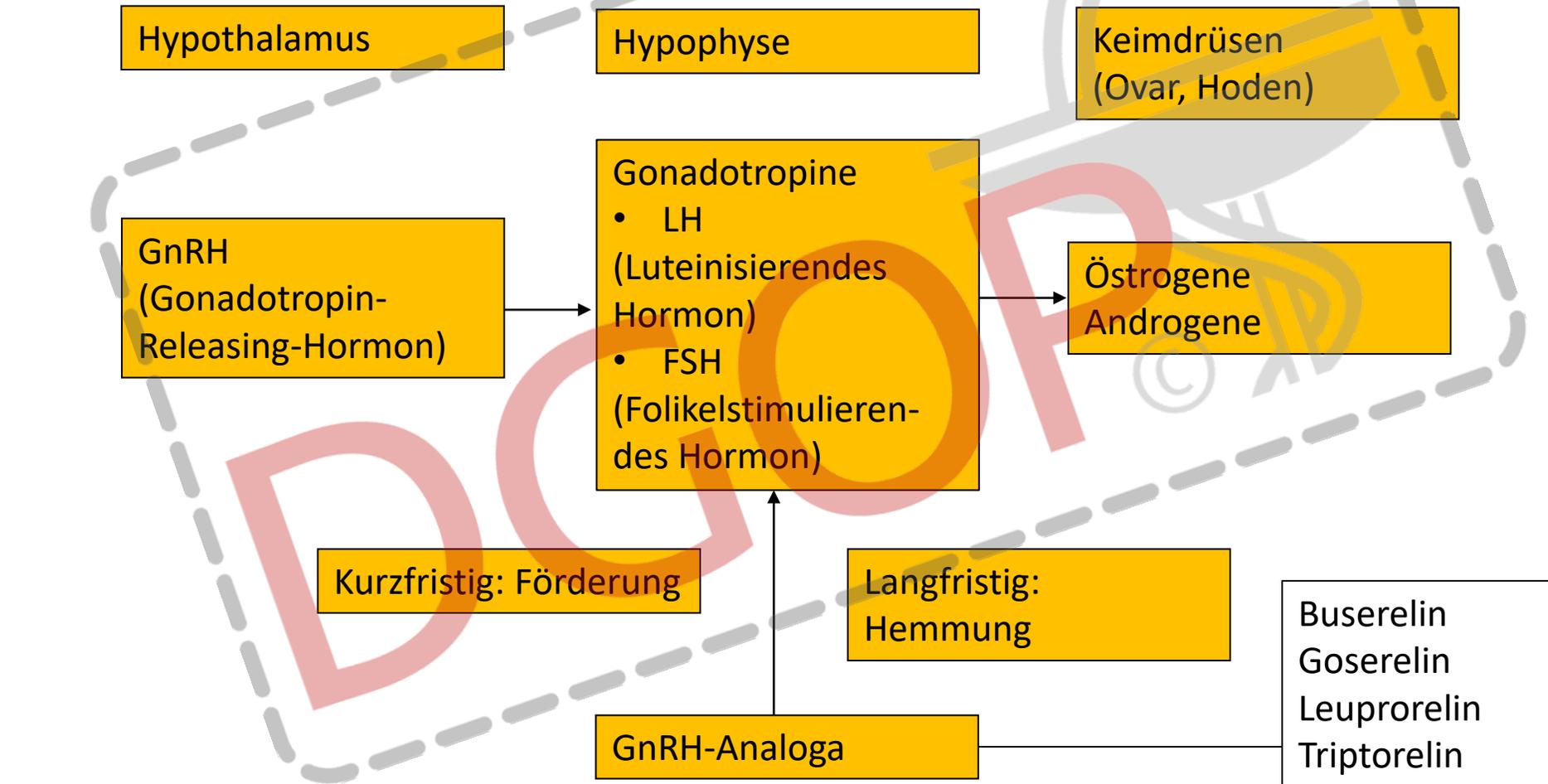
9. Hormone / Antihormone

→ Superagonisten / GnRH-Analoga



9. Hormone / Antihormone

→ Superagonisten / GnRH-Analoga



Wirkstoff: **Bicalutamid**

FAM: CASODEX 50 mg

Dosis:

- 50 mg täglich (in Kombination mit GnRH Analoga)
- 150 mg täglich Monotherapie

Wirkstoff: **Abirateron**

FAM: ZYTIGA 250 / 500 mg

Dosis: 2 x 500 mg täglich (nicht zusammen mit Nahrungsmitteln)

Wirkstoff: **Apalutamid**

FAM: ERLEADA FTA 60 mg

Dosis: 1 x 240 mg täglich

Antiandrogene

Wirkstoff: **Cyproteronacetat**

FAM: ANDROCUR 10/50 mg

auch in DIANE 35

Dosis: Tgl. 2-3 x 100 mg (in Kombination mit GnRH Analoga)

Potentiell Hepatotox!

Wirkstoff: **Enzalutamid**

FAM: Xtandi KAP 40 mg

Dosis: 160 mg täglich

Wirkstoff: **Flutamid**

FAM: Generisch 250 mg

Dosis: 750 mg täglich (in Kombination mit GnRH Analoga)

NUBEQUA FTA 50 mg/ 150 mg / 200 mg

2 x tägl. 600 mg

- Darolutamid
- Nicht-metastatisiertes, kastrations-resistentes Prostata-CA
- Hohe Affinität zu ligandenbindender Domäne am Androgenrezeptor
- Kein therapeutischer Fortschritt im Vgl. zu Enzalutamid und Apalutamid

Wirkstoff: **Fulvestrant**

FAM: FASLODEX, generisch, 250 mg FER

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Kompetitive Hemmung der Bindung von Östrogen an Östrogenrezeptoren

Fulvestrant hat - im Gegensatz zu Tamoxifen - keine agonistische Restwirkung

Dosis: 500 mg alle 4 Wochen, initial 500 mg alle 2 Wochen

Nebenwirkung:

- Hitzewallungen
- Kopfschmerzen
- Gastrointestinale Störungen: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Steroidale
Östrogenrezeptor-
Antagonisten

Wirkstoff: **Tamoxifen**

FAM: NOLVADEX TAB, generisch 10/20/30/40 mg

Kompetitive Hemmung der Bindung von Östrogen an Östrogenrezeptoren

Dosis: 20-40 mg/d p.o.

Wirkstoff: **Raloxifen**

FAM: EVISTA FTA 60 mg

Dosis: 1 x 60 mg täglich

Nebenwirkung:

- Übelkeit, Erbrechen
- Sehstörungen (nur teilweise reversibel)
- Vaginale/irreguläre Blutungen

SERMs
Selektive
Östrogenrezeptor
Modulatoren

Aromatasehemmer

Wirkstoff: **Anastrozol**

FAM: ARIMIDEX FTA, generisch 1 mg

Dosis: 1 mg p.o./täglich

Wirkstoff: **Exemestan**

FAM: AROMASIN FTA, generisch 25mg

Dosis: 25 mg p.o./täglich

Wirkstoff: **Letrozol**

FAM: FEMARA FTA, generisch 2,5 mg

Dosis: 2,5 mg p.o./täglich

Wirkstoff: **Buserelin**

FAM: PROFACT Depot

Alle 2 Monate 1 FER (6,3 mg) / 3 Monate 1 FER (9,45 mg)

→ **Initiale 3-4 Wochen Antiöstrogen/Antiandrogen Therapie**

Alternativ: PROFACT Nasal

Dosierung

- Die Tagesdosis von Profact nasal beträgt – unabhängig vom Körpergewicht – 1,2 mg Buserelin (entsprechend 12 Sprühstößen zu je 0,1 mg Buserelin).
- Geben Sie 6-mal täglich 2 Sprühstöße (je ein Sprühstoß in jedes Nasenloch) in gleichen Zeitabständen über den Tag verteilt in die Nase.
- Es ist sehr wichtig, annähernd gleiche Zeitabstände zwischen den einzelnen Gaben einzuhalten. Sie müssen die Zeitabstände gewissenhaft einhalten.

Wirkstoff: **Goserelin**

FAM: ZOLADEX, ZOLADEX GYN

1 Monat 1 FER (3,6 mg) / 3 Monate 1 FER (10,8 mg)

→ **Initiale 3-4 Wochen Antiöstrogen/Antiandrogen Therapie**

Wirkstoff: **Leuprorelin**

ENANTONE (monatlich FER 3,75 mg)

TRENANTONE (3-monatlich 11,25 mg)

ELIGARD Pulver (7,5/22,5/45 mg)

→ **Initiale 3-4 Wochen Antiöstrogen/Antiandrogen Therapie**

Wirkstoff: **Triptorelin**

FAM: PAMORELIN LA

6 Monate Depot Injektionssuspension 22,5 mg

→ **Initiale 3-4 Wochen Antiöstrogen/Antiandrogen Therapie**

Generell Nebenwirkungen GnRH: Stimmungsveränderungen, Kopfschmerzen, Depressionen

- Frauen: postmenopausale Beschwerden
 - Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Fatigue
 - Osteoporose bei langer Anwendung → Bisphosphonate!
- Männer: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, „Kastration“

Take Home Message

Fragen, die Sie im Beratungsgespräch beantworten können sollten:

- Kann man die Tabletten genauso dosieren wie die intravenöse Verabreichungsform?
- Unter welchen Nebenwirkungen / Begleiterscheinungen habe ich unter der Einnahme von ... zu rechnen?
- Gibt es Nebenwirkungen die speziell durch die orale Chemotherapie entstehen?

Take Home Message

Fragen, die Sie im Rahmen einer Beratung stellen sollten:

- Ist die korrekte Einnahme bekannt?
- Liegt mindestens bei komplexen und besonderen Dosierungen ein schriftlicher Einnahmeplan vor?
- Kann der Patient, seine Angehörigen bzw. das Pflegepersonal das Therapiekonzept sicher umsetzen?
 - Wechsel von Therapietagen + Pausen
 - Stückelung verschiedener Packungen

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Tobias Großmann

Apotheker, onkologische Pharmazie

Telefon: 0341 / 22 90 38 0

E-Mail: t.grossmann@schlehenapotheke.de

Schlehen-Apotheke OHG

Dr. Uwe Krasselt, Tobias Großmann

Schlehenweg 28a

04329 Leipzig



DGOP