

جدیدترین داروهای مؤثر بر سرطان

مورد تأیید FDA در سال ۲۰۱۸

ترجمه: دکتر زهرا نظری تلوکی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

L-asparagine دارند، بنابراین، برای حیات وابسته به منبع خارجی این ماده هستند. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۲۵۰۰ واحد بر مترمربع سطح بدن به صورت تزریق وریدی حداقل هر ۲۱ روز می‌باشد. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل بالا رفتن ترانس آمینازها، افزایش بیلی‌روبین، پانکراتیت و لخته شدن غیرطبیعی می‌باشد.

داروی Braftovi (encorafenib) + Mektovi (binimetinib) ترکیبی از دو دارو است، Braftovi (encorafenib) که یک مولکول کوچک خوراکی مهارکننده کیناز BRAF است و Mektovi (binimetinib) که یک مولکول کوچک خوراکی مهارکننده MEK می‌باشد و آنزیم‌های کلیدی در مسیر پیام رسانی MAPK

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۲۰۱۸ تعداد زیادی از داروهای مؤثر بر انواع سرطان را تأیید نموده است که در ادامه به معرفی آن‌ها می‌پردازیم.

داروی Aspartas (calaspargase pegol-mknl) یک آنزیم ویژه آسپاراژین است که به عنوان جزیی از یک رژیم شیمی درمانی چند دارویی برای لوکمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) در بیماران کودک و جوان یک ماهه تا ۲۱ ساله به کار می‌رود. L-asparagi-nase آنزیمی است که تبدیل آمینواسید L-asparagine به اسپارتیک اسید و آمونیاک کاتالیز می‌کند. به نظر می‌رسد اثر فارماکولوژیک دارو بر اساس کشتن انتخابی سلول‌های لوکمی به علت کاهش L-asparagine پلاسما باشد. سلول‌های لوکمی با بیان کم سنتز آسپاراژین، توانایی کاهش یافته سنتز

می‌باشد که در:

- ۱- درمان بزرگسالان مبتلا به لوکمی لنفوسیتیک مزمن عودکننده
 - ۲- لنفومای لنفوسیتیک کوچک پس از حداقل دو دوره درمان
 - ۳- لنفومای فولیکولی عودکننده پس از حداقل دو دوره درمان سیستمیک، به کار می‌رود.
- دارو مهارکننده PI3K با فعالیت مهارگی غالب علیه ایزوفرم‌های δ -PI3K و γ -PI3K که در B-cell‌های طبیعی و بدخیم بیان می‌شوند، می‌باشد. *duvelisib* مهار رشد را القا نموده و امکان ادامه حیات را در سلول‌های حاصل از B-cell‌های بدخیم و در سلول‌های تومور CLL اولیه کاهش می‌دهد. دارو چندین مسیر پیام‌رسانی سلولی کلیدی شامل سیگنال‌های گیرنده B-cell، کموتاکسی وابسته به CXCR12 در B-cell‌های بدخیم را مهار می‌کند. در مجموع *duvelisib* مهاجرت T cell القایی با CXCL12 و M-CSF و IL-4 مشتق از M2 polarization ماکروفاژها را مهار می‌کند. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز به صورت کپسول خوراکی با یا بدون همراهی با غذا می‌باشد. دوره درمان ۲۸ روز می‌باشد. کپسول‌ها باید کاملاً بلعیده شوند و نباید باز یا شکسته یا جویده شوند. اگر مقدار مصرفی فراموش شد، باید در کمتر از ۶ ساعت مصرف شده و مقدار مصرف بعدی در زمان مقرر خود دریافت شود و اگر بیش از ۶ ساعت از زمان مقدار مصرف فراموش شده گذشته، منتظر زمان مقرر دریافت مقدار مصرف بعدی بود. برای تنظیم مقدار مصرف خاص به علت واکنش‌های ناخواسته

(RAS-RAF-MEK-ERK) را مورد هدف قرار می‌دهند. داروی *Braftovi + Mektovi* برای درمان بیماران مبتلا به ملانومای متاستاتیک با جهش BRAF V600E یا V600K به کار می‌رود. مقدار مصرف توصیه شده از داروی *Braftovi*، ۴۵۰ میلی‌گرم کپسول خوراکی یک بار روزانه در ترکیب با *binimetinib* بوده که تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول تجویز می‌گردد. *Braftovi* می‌تواند با یا بدون غذا تجویز گردد. مقدار مصرف فراموش شده *Braftovi* طی ۱۲ ساعت مانده به مقدار مصرف بعدی مصرف نشود. اگر بعد از مصرف *Braftovi* استفراغ رخ داد مقدار مصرف دیگری از دارو دریافت نگردد اما مقدار مصرف برنامه‌ریزی شده بعدی دریافت شود. مقدار مصرف توصیه شده از داروی *Mektovi*، ۴۵ میلی‌گرم دو بار روزانه (هر ۱۲ ساعت) به صورت قرص خوراکی در ترکیب با *encorafenib* می‌باشد که تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول تجویز می‌گردد. *Mektovi* می‌تواند با یا بدون غذا تجویز گردد. مقدار مصرف فراموش شده *Mektovi* طی ۶ ساعت مانده به مقدار مصرف بعدی مصرف نشود. اگر بعد از مصرف *Mektovi* استفراغ رخ داد، دوز دیگری از دارو مصرف نگردد اما مقدار مصرف برنامه‌ریزی شده بعدی دریافت شود. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، تهوع و استفراغ، درد شکم و درد مفاصل می‌باشد.

داروی *Copiktra (duvelisib)* یک مهارکننده دوگانه فسفوانیزیتول تری کیناز (PI3K) دلتا و گاما (دو آنزیم شناخته شده که در حمایت رشد و حیات B-cells و T-cells بدخیم کمک کننده هستند)

غیرطبیعی این مسیر با پیشرفت و تداوم سرطان stem cells مشارکت داشته باشد. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۱۰۰ میلی گرم به صورت قرص خوراکی روزی یک بار می باشد که در روزهای ۱ تا ۲۸ دوره مصرف می گردد، در حالی که در روزهای ۱ تا ۱۰ هر دوره ۲۸ روزه هم در ترکیب با داروی سیتارابین با مقدار مصرف ۲۰ میلی گرم به صورت تزریق زیرجلدی دو بار در روز و در غیاب سمیت غیرقابل قبول یا کاهش کنترل بیماری تجویز می گردد. برای بیماران بدون سمیت غیرقابل قبول درمان برای حداقل ۶ دوره برای پاسخ بالینی مجاز هست. Daurismo باید هر روز در همان حدود زمانی با یا بدون غذا مصرف شود. از دو نیم کردن یا شکستن قرص ها اجتناب شود. اگر مقدار مصرفی از دارو با استفراغ همراه بود مقدار مصرف جایگزین تجویز نگردد و منتظر زمان مقرر مقدار مصرف برنامه ریزی بعدی باشید. اگر مقدار مصرفی از دارو فراموش گردید یا در زمان خود مصرف نشد تجویز مقدار مصرف به زودی و در حداقل ۱۲ ساعت قبل از زمان مقدار مصرف مقرر بعدی امکان پذیر هست. دو مقدار مصرف دارو طی ۱۲ ساعت تجویز نگردد. واکنش های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، خونریزی، تهوع، نوتروپنی تب دار، ادم، تنگی نفس، ترومپوسیتوپنی، کاهش اشتها، موکوزیت، یبوست، راش، آنمی، نارسایی چشایی و درد عضلانی اسکلتی می باشد. احتیاط مصرف دارو در خصوص خانم های باردار است که دارو می تواند سبب مرگ جنین و عیوب حین تولد شدید گردد. Daurismo در حیوانات تراژونیک و دارای سمیت جنینی می باشد. قبل شروع دارودرمانی با

به بروشور دارو مراجعه شود. واکنش های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، تهوع، اسهال یا کولیت، نوتروپنی، تب، عفونت سیستم تنفس فوقانی، سرفه، راش، آنمی، پنومونی و درد عضلانی اسکلتی می باشد. احتیاط مصرف دارو در خصوص عفونت جدی و یا کشنده ای است که در ۳۱ درصد بیماران تحت درمان با Copiktra اتفاق افتاد و باید علایم و نشانه های عفونت را ارزیابی نمود. اگر شک به عفونت وجود داشت از مصرف دارو اجتناب گردد. اسهال جدی یا کشنده و یا کولیت در ۱۸ درصد بیماران تحت درمان با Copiktra اتفاق افتاده، بنابراین، بیماران باید از نظر پیشرفت اسهال شدید یا کولیت ارزیابی شوند. واکنش های پوستی جدی یا کشنده در ۵ درصد بیماران تحت درمان با Copiktra اتفاق افتاد. پنومونی جدی یا کشنده در ۵ درصد بیماران تحت درمان با Copiktra اتفاق افتاد و باید علایم ریوی و ارتشاحات بینایی ارزیابی گردد.

داروی Daurismo (glasdegib) یک مهارکننده مسیر hedgehog است و برای استفاده در ترکیب با مقدار مصرف پایین سیتارابین در درمان لوکمی میلوئید حادی که به تازگی تشخیص داده شده، در بیماران ۷۵ ساله و مسن تر و یا کسانی که بیماری های همراهی دارند که مانع از کاربرد شیمی درمانی القایی شدید می گردد، تجویز می شود. دارو باند شده و پروتئین غشایی درگیر در انتقال سیگنال hedgehog را مهار می کند. این مسیر نقش اساسی در پیدایش جنین ایفا می کند، فرآیندی که توسط جنین انسان توسعه می یابد. در بزرگسالان به نظر می رسد به هر حال فعالیت

مثل ۵۰ میلی گرم متیل پردنیزولون وریدی یا معادل و استامینوفن تقریباً ۶۰ دقیقه قبل از هر انفوزیون پیش درمانی نمایید. تجویز دوره اول دارو باید در بیماران بستری به جهت تحت نظر گرفتن بیمار حداقل ۲۴ ساعت پس از دریافت آخرین مقدار مصرف دارو صورت پذیرد. سیکل‌های پی‌درپی دارو در بیماران بستری یا در مراقبت‌های سیار مناسب بیماران سرپایی که به ارزیابی‌های مناسب برای بیماران با بدخیمی تحت درمان هماتوپوئیتیک مجهز هستند، تجویز می‌گردد. بیماران باید حداقل ۴ ساعت در هر انفوزیون تحت نظارت باشند. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، تهوع، ادم محیطی، افزایش وزن، افزایش در گلوکز و AST و ALT، کاهش در آلبومین و پلاکت و هموگلوبین و کلسیم و سدیم، تب و سندروم capillary leak می‌باشد. احتیاط مصرف دارو در خصوص سندروم capillary leak بوده که اگر به‌طور صحیح مدیریت نشود، می‌تواند در دریافت‌کنندگان Elzonris تهدیدکننده حیات یا کشنده باشد.

داروی Erleada (apalutamide) یک مهارکننده گیرنده آندروژن برای درمان سرطان پروستات castration-resistant غیرمتاستاتیک می‌باشد. دارو مستقیم به گیرنده باند شده و جایگیری آن در هسته و باندینگ DNA را مهار می‌کند و مانع بیان آن به‌واسطه گیرنده آندروژن می‌شود. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۲۴۰ میلی گرم است که به‌صورت ۴ قرص خوراکی ۶۰ میلی گرم یک بار در روز تجویز می‌گردد. قرص باید کاملاً بلعیده شود. می‌توان دارو را با

این دارو باید آزمون‌های بارداری برای خانم‌های سنین باروری انجام گیرد و توصیه به استفاده از ضد بارداری‌های مؤثر در درمان دارویی و حداقل ۳۰ روز پس از آخرین مقدار مصرف دارو می‌شود. به مردان دریافت‌کننده دارو توصیه می‌شود طی درمان و حداقل ۳۰ روز پس از آخرین مقدار مصرف دارو به دلیل خطر تماس از طریق مایع منی در شریک جنسی خانم در سن باروری یا باردار از کاندوم استفاده نمایند تا از پتانسیل تماس با دارو اجتناب شود.

داروی Elzonris (tagraxofusp-erzs) یک سایتوتوکسین مستقیم CD123 است که برای درمان نئوپلاسم سلول دندریتیک پلاسماستوئید بلاستیک (BPDCN) در بزرگسالان و کودکان بیشتر از دو سال به کار می‌رود. دارو از اینترلوکین ۳ انسانی (IL-3) نو ترکیب ساخته می‌شود و از پروتئین متصل به سم دیفتری جدا می‌شود که سنتز پروتئین را مهار می‌کند و سبب مرگ سلولی در سلول‌های بیان‌کننده CD123 می‌گردد. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۱۲ میکروگرم بر کیلوگرم یک بار روزانه به‌صورت تجویز وریدی بیش از ۱۵ دقیقه در روزهای ۱ تا ۵ از دوره ۲۱ روزه می‌باشد. دوره دوزینگ برای مقدار مصرفی که به تأخیر می‌افتد ممکن است تا ۱۰ روز از دوره افزایش یابد. ادامه درمان تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول می‌باشد. قبل از تجویز مقدار مصرف اول از دوره اول دارو مطمئن شوید آلبومین سرم بالاتر یا مساوی ۳/۲ گرم بر دسی‌لیتر می‌باشد. بیماران را با آنتاگونیست H1 مانند دیفن‌هیدرامین هیدروکلراید، آنتاگونیست H2 مانند رانیتیدین، کورتیکواستروئید

دارو برای بیماران بیشتر یا مساوی ۶۰ کیلوگرم یا ۸ میلی‌گرم برای بیماران کمتر از ۶۰ کیلوگرم می‌باشد. دارو به صورت روزی یک بار تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول تجویز شود. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، درد شکم، تهوع، پروتئین اوری، هیپوتیرویدیسم، خونریزی، کاهش وزن، کاهش اشتها، اسهال، اختلال در قدرت تکلم، سندروم erythrodysesthesia کف دست و پا، افزایش فشارخون، درد عضلات و مفاصل می‌باشد.

داروی Libtayo (cemiplimab- PD-1) یک آنتی‌بادی مسدود کننده PD-1 مرگ برنامه‌ریزی شده برای درمان بیماران با کارسینوم متاستاتیک یا پیش‌رونده در موضع cutaneous squamous cell (CSCC) که کاندید جراحی یا رادیوتراپی نیستند، می‌باشد. اتصال لیگاند‌های PD-1 (PD-L1، PD-L2) با گیرنده PD-1 روی T-Cellها سبب مهار تکثیر T-Cell و تولید سایتوکین می‌گردد. در برخی تومورها افزایش تنظیمی این لیگاند‌ها اتفاق می‌افتد و سیگنال‌ها از طریق این مسیر می‌توانند در مهار نظارت ایمنی سلول‌های T فعال بر تومور کمک کنند. این دارو یک ایمونوگلوبولین G4 نوترکیب انسانی است که پاسخ ایمنی ضد تومور را مهار می‌نماید. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۳۵۰ میلی‌گرم محلول هست که به صورت انفوزیون وریدی طی ۳۰ دقیقه هر سه هفته تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول تجویز می‌گردد. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، راش و اسهال می‌باشد.

یا بدون همراهی با غذا مصرف کرد. همچنین بیمار باید به طور هم‌زمان یک آنالوگ هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) نیز دریافت نماید یا برداشت بیضه دو طرفه داشته باشد. اگر بیماری سمیت بیشتر یا مساوی درجه ۳ یا عوارض جانبی غیرقابل تحمل را تجربه نماید، دارو را قطع کرده تا علائم به کمتر یا برابر گرید ۱ یا اصلی بهبود یابد و سپس دارو را با همان مقدار مصرف یا مقدار مصرف کمتر (۱۸۰mg یا ۱۲۰mg) که مجاز باشد ادامه می‌دهیم. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، افتادن، تهوع، شکستگی، ادم محیطی، گر گرفتگی، کاهش وزن، کاهش اشتها، اسهال، راش، افزایش فشارخون و درد مفاصل می‌باشد.

داروی Lenvima (lenvatinib) مهارکننده کینازی است که فعالیت کیناز گیرنده‌های عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) مانند VEGFR1 (FLT1)، VEGFR2 (KDR) و VEGFR3 (FLT4) را مهار می‌کند و به عنوان درمان خط اول بیماران مبتلا به کارسینوم هیپاتوسلولی (HCC) unresectable تجویز می‌گردد. Lenvima سایر کیناز‌هایی را که در پاتوژنز رگ‌زایی، رشد تومور و پیشرفت سرطان علاوه بر عملکرد سلولی طبیعی‌شان کاربرد دارند مانند گیرنده‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ از عامل رشد فیبروبلاست (FGF)، پلاکت‌های مشتق از گیرنده آلفای عامل رشد (PDGFR α)، KIT و RET را نیز مهار می‌کند. دارو به صورت کپسول‌های خوراکی بوده و مقدار مصرف توصیه شده آن برای HCC براساس وزن واقعی بیمار بوده بدین صورت که ۱۲ میلی‌گرم از

پس از خوردن دارو استفراغ رخ داد مقدار مصرف اضافی مصرف نکنید ولی مقدار مصرف بعدی را در زمان معین خود دریافت کنید. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل ادم، نوروپاتی محیطی، اثر شناختی، تنگی نفس، خستگی، افزایش وزن، اثر بر خلق، درد مفاصل و اسهال می‌باشد. نتایج آزمایشگاهی غیرطبیعی این دارو شامل هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسیریدی می‌باشد. داروی Lumoxiti (moxetumomab pasudotox-tdf) یک سایتوکین مستقیم CD22 برای درمان عود لاکمی hairy cell در بزرگسالان که حداقل دو دوره درمان‌های سیستمیک شامل آنالوگ نوکلئوتید پورین دریافت کردند، می‌باشد. دارو به CD22 سطح سلول‌های B باند شده و وارد سلول می‌گردد که منجر به ADP-ribosylation به منجر به elongation factor 2، مهار سنتز پروتئین و مرگ سلول‌های آپوپتوتیک می‌گردد. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۰/۰۴mg/kg از محلول به صورت انفوزیون وریدی طی ۳۰ دقیقه در روزهای ۱، ۳ و ۵ در هر دوره ۲۸ روزه می‌باشد و تا حداکثر ۶ دوره، پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول ادامه می‌یابد. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل واکنش‌های مربوط به انفوزیون، تهوع، ادم، خستگی، سردرد، تب، یبوست، آنمی و اسهال می‌باشد. از شایع‌ترین نتایج آزمایشگاهی غیرطبیعی Lumoxiti افزایش کراتینین، افزایش ALT و AST، هیپوکلسمی، هیپوآلبومینمی و هیپوفسفاتی می‌باشد. موارد احتیاط دارو در شرایط تهدیدکننده حیات با Capillary Leak Syndrome (CLS) و

داروی Lorbrena (lorlatinib) یک مهارکننده تیروزین کیناز ALK/ROS1 نسل جدید می‌باشد که برای درمان بیماران مبتلا به سرطان ریه non-small cell متاستاتیک (Anaplastic Lymphoma Kinase یا ALK) مثبت که بیماری آن‌ها روی:

۱ - crizotinib و حداقل یکی دیگر از مهارکننده‌های ALK برای بیماری متاستاتیک
۲ - alectinib به عنوان درمان اول مهارکننده‌های ALK برای بیماری متاستاتیک

۳ - ceritinib به عنوان درمان اول مهارکننده‌های ALK برای بیماری متاستاتیک، پیشرفت کرده باشد، به کار می‌رود. این دارو نشان داده می‌تواند در مدل‌های نوآرایی کروموزومی harboring از هر دو نوع ALK و ROS1 در سرطان ریه غیر کلینیکال فعالیت بالایی داشته باشد. این دارو به طور ویژه طراحی گشته تا جهش‌های توموری را که به سایر مهارکننده‌های AKL مقاوم است مهار کند و به سد خونی - مغزی نفوذ نماید. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۱۰۰ میلی‌گرم است که به صورت قرص خوراکی یک بار در روز با یا بدون همراهی با غذا تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول تجویز می‌گردد. قرص‌ها باید کاملاً بلعیده شوند و نباید باز یا شکسته یا جویده شوند چرا که در این صورت این قرص‌های دستخورده نباید خورده شوند. دارو باید هر روز در زمان مشخصی مصرف گردد. اگر مقدار مصرفی از دارو فراموش شد می‌توان تا ۴ ساعت پیش از زمان دریافت مقدار مصرف بعدی تجویز نمود. برای جبران مقدار مصرف فراموش شده دو مقدار مصرف دارو را با هم نخورید. اگر

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

می باشد که باید دارو قطع گردد.

داروی Lutathera (lutetium dotatate)

Lu 177 یک آنالوگ سوماتواستاتین radiolabeled برای درمان تومورهای نورواندوکرین گاستروانتروپانکراتیک (معدده و روده و پانکراس) با گیرنده سوماتواستاتین مثبت (GEP-NETS) شامل تومورهای نورواندوکرین قسمت خلفی، میانی و خارجی مجرای گوارش در بزرگسالان به کار می رود. دارو با گیرنده سوماتواستاتین بویژه با تمایل بیشتر با زیرگروه ۲ گیرنده‌ها (SSRT2) باند می شود. به محض باند شدن به سلول های بیان کننده گیرنده سوماتواستاتین شامل تومورهای بدخیم با گیرنده سوماتواستاتین مثبت، این ترکیب وارد سلول می گردد. خروج بتا از دارو با تشکیل رادیکال های آزاد در سلول های با گیرنده سوماتواستاتین مثبت و در سلول های مجاور منجر به القای آسیب سلولی می شود. مقدار مصرف توصیه شده از دارو $7/4 \text{ GBq } (200 \text{ mCi})$ هر ۸ هفته، کلا برای ۴ مقدار مصرف به صورت وریدی تزریق می گردد. برای پیش درمانی و استفاده از داروهای همراه به بروشور دارو مراجعه شود. واکنش های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل لنفوپنی، افزایش گاما گلو تاریل ترانس پپتیداز (GGT)، تهوع و استفراغ، افزایش آمینوترانسفرازها (ALT و AST)، هیپوکالمی و افزایش قند خون می باشد.

داروی Poteligeo (mogamulizumab-kpkc)

یک منوکلونال آنتی بادی IgG1 kappa انسانی دفو کوسپیله است که به گیرنده پروتئینی CC

کموکین نوع (CCR4) 4 که روی سطح برخی سلول های T سرطانی وجود داشته و در تردد لنفوسیت به اعضای مختلف درگیر می شود باند می شود و برای درمان بزرگسالان با مایکوزیس فونگویدیز یا سندروم Sézary عودکننده پس از حداقل یک بار دریافت درمان های سیستمیک به کار می رود. مقدار مصرف توصیه شده برای دارو 1 mg/kg از محلول هست که برای حداقل بیش از ۶۰ دقیقه انفوزیون وریدی می گردد. تجویز در روزهای ۱، ۸، ۱۵ و ۲۲ در اولین دوره ۲۸ روزه و سپس روزهای ۱ و ۱۵ در سیکل های ۲۸ روزه متوالی بعدی تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیر قابل قبول از دارو ادامه می یابد. تجویز دارو ظرف دو روز از مقدار مصرف زمان بندی است. در صورت فراموشی یک مقدار مصرف هرچه سریع تر تجویز گردد، مقادیر مصرف بعدی در زمان بندی خود ادامه یابد. دارو نباید به صورت زیرجلدی یا تزریقی وریدی سریع تجویز گردد. واکنش های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل واکنش های مربوط به انفوزیون، درد اسکلتی عضلانی، خستگی، راش، عفونت دستگاه تنفس فوقانی و اسهال می باشد.

داروی Talzenna (talazoparib) یک مهارکننده آنزیم پلی (ADP-ribose) پلیمراز (PARP) شامل PARP1 و PARP2 که در ترمیم DNA نقش دارد بوده و برای درمان بیمار بزرگسال مبتلا به سرطان سینه germline آسیب پذیر یا مستعد آسیب، مستعد جهش ژن (BRCA)، سرطان سینه متاستاتیک یا پیشرونده در موضع بدون گیرنده عامل رشد اپی درمال انسانی ۲ (HER2-negative) به کار می رود. در

حاد مرتبط است. این دارو برای درمان بیماران بزرگسال مبتلا به لوکمی میلوئید حاد عودکننده (AML) با ایزوسیترات دهیدروژناز 1 (IDH1) مستعد جهش که با یک آزمون مورد تأیید FDA نمایان می‌گردد، به کار می‌رود. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۵۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز به صورت قرص خوراکی است که باید تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول دارو مصرف گردد. برای بیمارانی که پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبولی نداشته‌اند، درمان حداقل ۶ ماه تا زمان مجاز برای پاسخ بالینی ادامه یابد. تجویز دارو با یا بدون همراهی با غذا می‌باشد. به دلیل افزایش غلظت دارو با وعده غذایی پرچرب مصرف نگردد. از دو نیم کردن یا شکستن قرص‌ها اجتناب شود. دارو باید هر روز در زمان مشخصی مصرف گردد. اگر مقدار مصرفی از دارو با استفراغ همراه بود مقدار مصرف جایگزین تجویز نگردد و منتظر زمان مقرر مقدار مصرف برنامه‌ریزی بعدی باشید. اگر مقدار مصرفی از دارو فراموش گردید یا در زمان خود مصرف نشد تجویز مقدار مصرف به‌زودی و در حداقل ۱۲ ساعت قبل از زمان مقدار مصرف مقرر بعدی امکان‌پذیر هست. دو مقدار مصرف دارو طی ۱۲ ساعت تجویز نگردد. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، لکوسیتوز، درد مفاصل، اسهال، تنگی نفس، ادم، تهوع، موکوزیت، راش، تب، طولانی شدن موج QT در نوار قلب، سرفه و یبوست می‌باشد. احتیاط مصرف دارو در مواردی است که بیمارانی که تحت درمان با این دارو هستند، نشانه‌های سندروم (Differentiation) تمایز را تجربه می‌کنند که

مطالعه‌های برون تنی که سلول سرطانی در ژن‌های ترمیم‌کننده DNA مانند BRCA 1 و BRCA 2 نقص ایجاد می‌کند، سمیت سلولی القایی توسط Talzena نشان داد که ممکن است فعالیت آنزیماتیک PARP را مهار کند و تشکیل کمپلکس PARP-DNA را افزایش دهد که منجر به آسیب DNA، کاهش تکثیر سلولی و آپوپتوز گردد. فعالیت ضد تومور دارو در مدل انسانی تومور سرطان سینه xenograft جدا شده از بیمار که جهش یا نوع پرخطر BRCA 1 و BRCA 2 را بیان می‌کند، مشاهده گردید. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۱ میلی‌گرم از کپسول خوراکی یک بار در روز، با یا بدون همراهی با غذا می‌باشد. برای کاهش مقدار مصرف کپسول‌های ۰/۲۵ میلی‌گرمی هم دردسترس می‌باشد. بیمار باید تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول دارو را مصرف نماید. کپسول‌ها باید به‌طور کامل بلعده شده، باز و یا حل نشوند. بیمار نباید در صورت استفراغ یا فراموشی یک مقدار مصرف از دارو، مقدار مصرف اضافی دریافت نماید و باید مقدار مصرف بعدی در زمان مقررش تجویز گردد. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، آنمی، تهوع، نوتروپنی، سردرد، ترومبوسیتوپنی، استفراغ، ریزش مو، کاهش اشتها و اسهال می‌باشد.

داروی (ivosidenib) Tibsovo یک مهارکننده ایزوسیترات دهیدروژناز (IDH1) 1 است که با کاهش تولید غیر طبیعی متابولیت سرطان‌زای ۲ هیدروکسی گلوکاتارات (2-HG) که منجر به تمایز سلول‌های توموری می‌گردد، عمل می‌کند. به‌طور ژنتیکی IDH1 جهش یافته با لوکمی میلوئید

قبول میل نمایند. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خستگی، تهوع و استفراغ، سرگیجه، سرفه، اسهال، بی‌هوشی، افزایش آنزیم‌های آمینوترانسفراز (ALT و AST) می‌باشد.

داروی *Vizimpro (dacomitinib)* یک مهارکننده کیناز می‌باشد که برای درمان خط اول بیماران مبتلا به سرطان ریه *non-small cell* متاستاتیک با حذف *exon 19* یا جهش‌های استخلاف *exon 21 L858R* گیرنده عامل رشد اپیدرمال (EGFR) که به‌وسیله آزمون‌های مورد تأیید FDA نمایان می‌گردد، به‌کار می‌رود. دارو مهارکننده برگشت‌ناپذیر فعالیت کیناز خانواده EGFR انسانی (*HER2*، *HER1*، *EGFR/HER1* و *HER4*) و جهش‌های فعال‌کننده EGFR خاص (حذف *exon 19* یا جهش‌های استخلاف *exon 21 L858R*) می‌باشد. هم‌چنین *dacomitinib* در محیط برون‌تنی فعالیت *DDR1*، *EPHA6*، *LCK*، *DDR2* و *MNK1* را در غلظت‌های مربوط به بالین مهار می‌کند. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۴۵ میلی‌گرم یک بار در روز به‌صورت قرص خوراکی یا بدون همراهی با غذا است که باید تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول دارو مصرف گردد. دارو باید هر روز در زمان مشخصی مصرف گردد. اگر مقدار مصرفی از دارو با استفراغ همراه بود مقدار مصرف جایگزین تجویز نگردد و منتظر زمان مقرر مقدار مصرف برنامه‌ریزی بعدی باشید. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل خارش، ریزش مو، راش، سرفه، اسهال، پوست خشک، کاهش وزن، کاهش اشتها، ورم مخاط دهان و لته

اگر درمان نشود می‌تواند کشنده باشد. نشانه‌ها ممکن است شامل تب، تنگی نفس، هیپوکسی، تراوش‌های ریوی، جریان مایع اطراف پرده قلب و ریه، افزایش سریع وزن یا ادم محیطی، کاهش فشار خون، اختلال عملکرد کبد و کلیه و سایر ارگان‌ها باشد. اگر مشکوک به سندروم تمایز هستیم ابتدا باید درمان کورتیکواستروئید و ارزیابی همودینامیک تا رفع نشانه‌ها صورت گیرد.

داروی *Vitrakvi (larotrectinib)* یک مهارکننده کیناز می‌باشد که برای درمان کودکان و بزرگسالان مبتلا به تومورهای جامدی به‌کار می‌رود که گیرنده نوروتروفیک متصل به ژن تیروزین کیناز (*NTRK*) بدون جهش مقاوم اکتسابی شناخته شده دارند، متاستاتیک هستند، یا محل برش جراحی شان محتمل به ایجاد ناخوشی شدید می‌باشد، و درمان جایگزین رضایت‌بخش ندارند یا که متعاقب درمان پیشرفت دارند. تحقیق‌های نشان داده که ژن *NTRK* می‌تواند به‌طور غیر طبیعی به دیگر ژن‌ها متصل گردد و پروتئین متصل به *TRK* تولید کند که می‌تواند منجر به رشد و حیات تومورهای جامد در مکان‌های مختلف بدن شود. دارو به‌صورت کپسول و محلول خوراکی وجود دارد. رژیم مقدار مصرف توصیه شده آن بدین شرح می‌باشد: کودکان و بزرگسالان دارای سطح بدن حداقل یک متر مربع: ۱۰۰ میلی‌گرم از دارو دو بار روزانه با یا بدون غذا تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل قبول میل نمایند. کودکان با سطح بدن کمتر از یک متر مربع: ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر مترمربع سطح بدن از دارو دو بار روزانه با یا بدون غذا تا پیشرفت بیماری یا سمیت غیرقابل

یا سمیت غیرقابل قبولی درمان برای حداقل ۶ ماه تا زمان مجاز دریافت پاسخ بالینی توصیه می‌گردد. از خرد یا شکستن قرص‌ها اجتناب شود. دارو باید هر روز در زمان مشخصی مصرف گردد. اگر مقدار مصرفی از دارو فراموش گردید یا در زمان خود مصرف نشد تجویز مقدار مصرف بزودی و در حداقل ۱۲ ساعت قبل از زمان مقدار مصرف مقرر بعدی امکان‌پذیر هست. دو مقدار مصرف دارو طی ۱۲ ساعت تجویز نگردد. واکنش‌های ناخواسته مرتبط با مصرف این دارو شامل درد عضلات و مفاصل، افزایش ترانس آمینازها، تب، ضعف و خستگی، ادم، راش، تنگی نفس، اسهال غیر عفونی، سرفه، تهوع، پنومونی، سردرد، سرگیجه، کاهش فشارخون، استفراغ و ورم مخاط دهان و لته می‌باشد.

منبع

New FDA Approved Drugs for 2018 / centerwatch

و paronychia می‌باشد.

داروی Xospata (gilteritinib) یک مهارکننده کیناز می‌باشد که برای درمان بیماران بزرگسالی که لوکمی میلوئید حاد (AML) با جهش در تیروزین کیناز ۳ شبه (FLT3) FMS دارند و توسط آزمون‌های مورد تأیید FDA نمایان می‌گردد، به کار می‌رود. gilteritinib مولکول کوچکی است که گیرنده‌های مختلف تیروزین کیناز شامل تیروزین کیناز ۳ شبه (FLT3) FMS را مهار می‌کند. این دارو اثبات کرده قدرت مهار پیام‌رسانی گیرنده FLT3 و تکثیر در سلول‌های بیان‌کننده FLT3 شامل FLT3-ITD، جهش‌های حیطه تیروزین کیناز FLT3-D835Y (TKD) و FLT3-ITD-D835Y را داشته و آپوپتوز را در سلول‌های لوکمی بیان‌کننده FLT3-ITD القا می‌نماید. مقدار مصرف توصیه شده از دارو ۱۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز به صورت قرص خوراکی با یا بدون همراهی با غذا است. پاسخ‌دهی ممکن است با تأخیر باشد. در غیاب پیشرفت بیماری