

Antimikrotübül Ajanlar, Alkalize Edici Ajanlar ve Platin Analoglarının Etkileşimleri

5Türk
Tıbbi Onkoloji
Kongresi

19 - 23 Mart 2014

Susesi Otel, Antalya

Doç. Dr.Fatma Şen
İstanbul Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

SUNUM PLANI

A. Genel bilgiler

- Hücre siklusunda etkili ilaçlar
- Mikrotübül inhibitörleri
- Alkilleyici Ajanlar
- Platin analogları

B. Mikrotübül inhibitörleri, alkilleyiciler ve platinlerin

- Kendi aralarındaki etkileşimleri
- Diğer ilaçlarla etkileşimleri

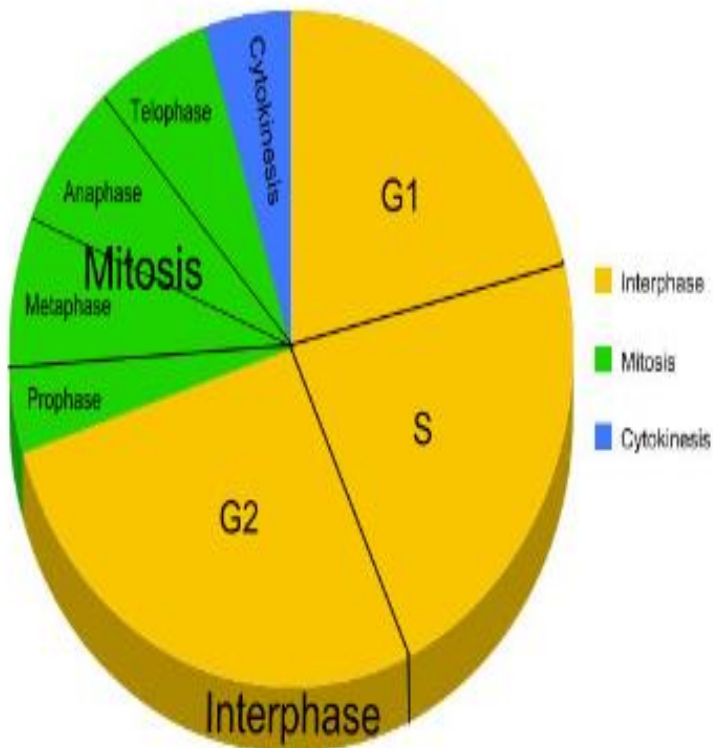
Kanser tedavisi için son 30-40 yılda geliştirilen ilaçlar

- Yaşam sürelerinde anlamlı düzeyde uzama,
- Bazı malign hastalıklarda şifa şansı
- İlaçların ve ilaç gruplarının hızla artması,
- Kombinasyon tedavilerinin sıklıkla kullanılıyor olması

Onkoloji hastalarında da istenilen veya istenilmeyen ilaç etkileşimlerine neden olmuştur.

- Sitotoksik ajanlar, hedefe yönelik ajanlar

HÜCRE SİKLUSU



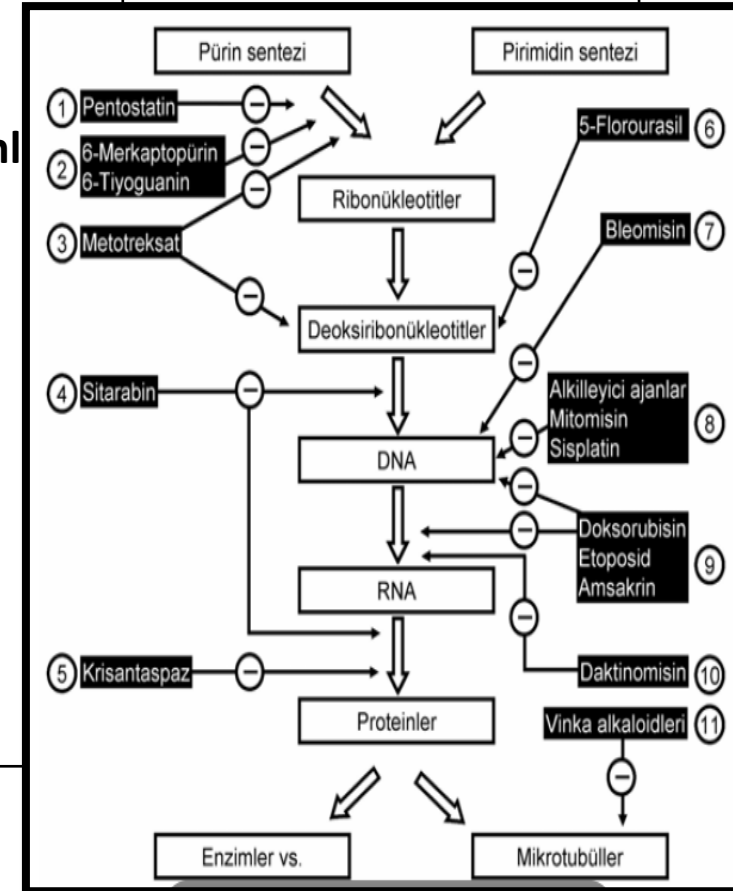
State	Description	Abbreviation	
quiescent/ senescent	Gap 0	G ₀	A resting phase where the cell has left the cycle and has stopped dividing.
Interphase	Gap 1	G ₁	Cells increase in size in Gap 1. The <i>G₁ checkpoint</i> control mechanism ensures that everything is ready for DNA synthesis.
	Synthesis	S	DNA replication occurs during this phase.
	Gap 2	G ₂	During the gap between DNA synthesis and mitosis, the cell will continue to grow. The <i>G₂ checkpoint</i> control mechanism ensures that everything is ready to enter the M (mitosis) phase and divide.
Cell division	Mitosis	M	Cell growth stops at this stage and cellular energy is focused on the orderly division into two daughter cells. A checkpoint in the middle of mitosis (<i>Metaphase Checkpoint</i>) ensures that the cell is ready to complete cell division.

After cell division, each of the daughter cells begin the *interphase* of a new cycle. Although the various stages of interphase are not usually morphologically distinguishable, each phase of the cell cycle has a distinct set of specialized biochemical processes that prepare the cell for initiation of cell division.

Antikanser ilaçların hücre siklusu ile ilişkisi

Hücre siklusuyla ilişkili ilaçlar (hızlı bölünen malignensilere etkilidirler)	Hücre siklusuyla ilişkisiz ilaçlar (hem yavaş bölünen (örn. solid tümörler) hem de hızlı bölünen malignensilere etkilidirler)
S-fazına spesifikler - Antimetabolitler (azasididin, fluorourasil, fludarabin, gemesitabin, kapesitabin, kladribin, merkaptopürin, metotreksat, sitarabin, tiyoguanin) - Bleomisin (G_2'ye de spesifiktir) - Podofilotoksinler (etoposid, teniposid; G_2'ye de spesifiktirler) M-fazına spesifikler - Vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vindesin, dosetaksel, paklitaksel	- Alkilleyiciler (busülfan, karmustin, lomustin, mekloreタミン, melfalan, semustin, siklofosamid, tiyotepa) - Antibiyotikler (daktinomisin, daunorubisin, doksorubisin, epirubisin, plikamisin, mitomisin) - Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin - Prokarbazin, dakarbazin - İrinotekan, topotekan

Mikrotübül inhibitörleri	Alkilleyici ajanlar	Platin Analogları
Vinka alkaloidleri 1. Vinkristin 2. Vinblastin 3. Vinorelbin 4. Vindesin Taksanlar 1. Paklitaksel 2. Dozetaksel 3. Kabazitaksel 4. Protein bağlı paklitaksel	Azotlu hardallar 1. Siklofosamid 2. Mekloretamin 3. Klorambusil 4. Melfalan 5. İfosfamid Etilenaminler, metilanaminler 1. Tiotepa (aziridin) 2. Altretamin Nitrozoüreler 1. Karmustin (i.v. inf.) 2. Lomustin (p.o.) 3. Estramustin (p.o) Alkil sulfonatlar 1. Busulfan	1. Sisplatin 2. Karboplatin 3. Okzaliplatin



Mikrotübül inhibitörleri

Vinka alkaloidleri

- Bitkisel kaynaklı, siklusa ve faza (metafaza) özgü ilaçlar
- Mikrotübüllere bağlanarak polimerizasyonu inhibe ederler.
- Mitozda içcik oluşumunu engellerler; mitoz, metafazda durur.
- DNA sentezi ve DNA yapısı etkilenmez.
- Lökosit fagositozu, kemotaksis ve nöronlarda aksonal iletiyi de inhibe ederler.

Mikrotübül inhibitörleri

Vinka alkaloidleri

- Plazma proteinlerine, şekilli kan elemanlarına yaygın olarak bağlanırlar.
- Primer olarak hepatobiliyer sistem tarafından metabolize edilir ve atılırlar.
- Radiolabeled VCR uygulamasından 72 saat sonra
 - yaklaşık 12% radyoaktivite-idrarda (%50 metabolitlerden oluşuyor)
 - yaklaşık 70% feces (40% metabolitlerden oluşuyor)
- Hepatic cytochrome P450 CYP3A -> ana metabolize edici enzim sistemi

Mikrotübül inhibitörleri

Vinka alkaloidleri

- Direnç mekanizmaları
 - v.a. hücre dışına atan P-glikoproteininin afinitesini $\uparrow$ veya
 - tübül yapısını değiştirerek
- Toksisiteleri diğer neoplastiklere göre daha $\downarrow$
- Ancak nöromüsküler yan etkilere yol açabilir
- Periferik nöropati en sık görülen yan etkileri
- i.v. uygulamada ekstremitasyonlar lokal hasara neden olabilir.

Mikrotübül inhibitörleri

Taksanlar

- Bitkisel kaynaklıdır,
- Tübülün polimerizasyonunu engellemezler,
- Ancak depolimerizasyonu engelleyerek tubulin-mikrotübül dengesini bozarlar,
- Tübüller stabil ve disfonksiyoneldir.
- Sitotoksik etki gerçekleşir.
- Direnç gelişimi diğer mikrotübül inhibitörlerine benzerdir.

Mikrotübül inhibitörleri

Paklitaksel

- İdrarda bulunan kümülatif değişmemiş ilaç ortalama değerleri,
verilen dozun %1.3 - 12.6
bu da böbrek dışı bir klirensi göstermekte.
- Karaciğer metabolizasyonu ve safra klirensi önemli
- En önemli metabolitleri hidroksilli metabolitleridir:
6alfa-hidroksipaklitaksel, 3-p-hidroksipaklitaksel ve 6α-3-p-dihidroksipaklitaksele
- Sitokrom P450 enzimleriyle metabolize olmaktadır:
CYP2C8, 3A4 , 2C8 ve 3A4

Mikrotübül inhibitörleri

Dosetaksel

- %95'in üzerinde bir oranda proteine bağlanır.
- Tert-butilester grubunun sitokrom P450 aracılı oksidatif metabolizmasının ardından hem idrarda hem feçeste atılmıştır.
- 7 gün içinde üriner ve fekal atılımı, uygulanan radyoaktivitenin sırasıyla %6 ve %75'idir.
- Farmakokinetiği hastanın yaşı ve cinsiyeti ile değişmez.
- Klirensi hafif ve orta şiddette sıvı retansiyonu olan hastalarda değişmemiştir.
- Ciddi sıvı retansiyonu olan hastalarla ilgili veri bulunmamaktadır.

Mikrotübül inhibitörleri Taksanlar

- Sitokrom p450 enzimlerinden CYP2C8 ve CYP3A4 ile metabolize olan veya bu enzimleri indükleyen ilaçların birlikte kullanımında dikkat edilmelidir!

Alkilize edici ajanlar

- Tümü ön-ilaçtır.
- Çoğu, kanserli hücrelerde etilen amonyum türevlerine ve sonrasında karbonyum türevlerine dönüşürler.
- Hücre yapılarındaki nükleofilik gruplara kovalent bağlanarak göstermektedirler.
- Kovalanet bağda: Etilenimonyum, karbonyum iyonları önemli.
- DNA'da zincir içi ve zincirler arası yapılan bağlarla sadece DNA transkripsiyonu değil hücre çoğalması da durdurulmuş olur.

Alkilize edici ajanlar

Azotlu hardallar	Metabolizması	Ekskresyonu
Siklofosfamid	Hepatik	Renal
Mekloreタミン	Kan	Kan
Klorambusil	Hepatik	Hepatik
Melfalan	Kan	Renal
İfosfamid	Hepatik	Renal

Alkilize edici ajanlar

Nitrozoüreler	Metabolizması	Ekskresyonu
Karmustin (i.v. inf.)	Hepatik	Renal
Lomustin (p.o.)	Hepatik	Renal
Estramusin (p.o)	Hepatik	Hepatik, feces
Alkil sulfonatlar		
Busulfan	Hepatik	Renal
Etileniminler, metilmelaminler	Metabolizması	Ekskresyonu
Tiotepa (aziridin)	Hepatik	Yeterli veri yok

Alkilize edici ajanlar

- Sitotoksik , mutajenik ve karsinojenik özellikleri +
- Akut lösemi gibi sekonder malignitelere neden olurlar.
- Alkilleyicilerin tümü kemik iliği süpresyonu
- Gastrointestinal yan etkilere neden olur.

Platin analogları

- Organik platin türevleri, DNA ile çapraz bağ yaparlar.
- Faz spesifik değildir, geniş spektrumludur.
- Vücuttan eliminasyonu renal yoldadır.
- Safra veya bağırsaklar yoluyla eliminasyon olup olmadığını saptamak için veriler yetersizdir.
- Miyelotoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite, emezis, karsinojenite, teratojenite gibi toksik etkilere sahiptirler.

Mikrotübül inhibitörleri, platinler
ve alkilleyicilerin
birbirleri ile etkileşimleri

Platin-Taksan etkileşimi

- Platin analogları, taksanların miyelosüpresif etkilerini arttırabilir.
- Özellikle ilaçların veriliş sekansı önemli olabilir!

Platin-Taksan etkileşimi

Faz I çalışmada

- Paklitaksel (110-200 mg/m²) & sisplatin (50 veya 75 mg/m²)
- Doz eskalasyonu ve sekansiyel uygulama

Sisplatin & Paklitaksel etkileşimi

[J Clin Oncol](#). 1991 Sep;9(9):1692-703.

Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study.

[Rowinsky EK¹](#), [Gilbert MR](#), [McGuire WP](#), [Noe DA](#), [Grochow LB](#), [Forastiere AA](#), [Ettinger DS](#), [Lubejko BG](#), [Clark B](#), [Sartorius SE](#), et al.

Author information

Abstract

Untreated and minimally pretreated solid tumor patients received alternating sequences of taxol and cisplatin. Sequential dose escalation of each agent using taxol doses of 110 or 135 mg/m² and cisplatin doses of 50 or 75 mg/m² resulted in four dosage permutations that induced grades 3 and 4 neutropenia in 72% to 84% and 50% to 53% of courses, respectively. Neutropenia was brief, and hospitalization for neutropenia and fever was required in 13% to 24% of courses. However, further escalation of taxol to 170 or 200 mg/m² induced grade 4 neutropenia in 79% to 82% of courses. At the highest taxol-cisplatin dose level (200 mg/m² to 75 mg/m²), the mean neutrophil count nadir was 98/microL, and hospitalization for neutropenia and fever was required in 64% of courses. The sequence of cisplatin before taxol, which has less antitumor activity in vitro, induced more profound neutropenia than the alternate sequence. Pharmacologic studies indicated that this difference was probably due to 25% lower taxol clearance rates when cisplatin preceded taxol. Although neurotoxicity was initially thought to be a potentially serious effect of the combination, mild to modest neurotoxicity occurred in only 27% of patients. Adverse effects also included myalgias, alopecia, vomiting, diarrhea, bradycardia, and asymptomatic ventricular tachycardia. Objective responses were noted in melanoma, as well as non-small-cell lung, ovarian, breast, head and neck, colon, and pancreatic carcinomas. Based on these results, the sequence of taxol before cisplatin at doses of 135 and 75 mg/m², respectively, is recommended for phase II/III trials, with escalation of taxol to 170 mg/m² if treatment is well tolerated.

Sisplatin & Paklitaksel etkileşimi

[J Clin Oncol](#). 1991 Sep;9(9):1692-703.

Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study.

[Rowinsky EK¹](#), [Gilbert MR](#), [McGuire WP](#), [Noe DA](#), [Grochow LB](#), [Forastiere AA](#), [Ettinger DS](#), [Lubejko BG](#), [Clark B](#), [Sartorius SE](#), et al.

Author information

Abstract

Untreated and minimally pretreated solid tumor patients received alternating sequences of taxol and cisplatin. Sequential dose escalation of each agent using taxol doses of 110 or 135 mg/m² and cisplatin doses of 50 or 75 mg/m² resulted in four dosage permutations that induced grades 3 and 4 neutropenia in 72% to 84% and 50% to 53% of courses, respectively. Neutropenia was brief, and hospitalization for neutropenia and fever was

➤ Sisplatin -> paklitaksel - daha fazla nötropeni

➤ Paklitaksel -> sisplatin - daha az nötropeni

Sisplatin önce verildiğinde paklitaksel klirensinde %25 azalma!

ventricular tachycardia. Objective responses were noted in melanoma, as well as non-small-cell lung, ovarian, breast, head and neck, colon, and pancreatic carcinomas. Based on these results, the sequence of taxol before cisplatin at doses of 135 and 75 mg/m², respectively, is recommended for phase II/III trials, with escalation of taxol to 170 mg/m² if treatment is well tolerated.

Sisplatin & Paklitaksel etkileşimi

- Sisplatinin paklitaksel klirensine etkisinin sebebi net olmamakla birlikte,
- Sisplatinin CYP'lerle kompleks etkileşim içinde olduğu bilinmektedir
- Sisplatine bağlı p450 sistem modülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir.
- Sonraki çalışmalar ise sisplatinin, dosetaksel veya paklitaksel metabolizması üzerine etkisini gösterememiştir.

Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs.

Royer J¹, Monsarrat B, Sonnier M, Wright M, Creteil T.

Author information

Abstract

The metabolism of docetaxel by human liver microsomes was investigated in vitro and compared with that of paclitaxel. A main docetaxel metabolite was generated by human liver microsomes in the presence of NADPH: retention time in high pressure liquid chromatography and its ion fragmentation in mass spectrometry were identical to those of the authentic derivative hydroxylated at the butyl group of the C13 side chain. Kinetic measurements and chemical and immunological inhibitions demonstrated that CYP3A was implicated in the hydroxylation of docetaxel: K_m (2 μM) and V_m values of docetaxel for human liver microsomes were comparable to those calculated for the formation of metabolite p-hydroxy-phenyl C3' paclitaxel (M4). Docetaxel hydroxylation correlated only with the CYP3A content of microsomes and with CYP3A-dependent 6 beta-hydroxylation of testosterone and 16-hydroxylation of dehydroepiandrosterone. The formation of hydroxydocetaxel was strongly reduced by CYP3A inhibitors such as ketoconazole, midazolam, erythromycin, testosterone, orphenadrine, and troleandomycin, whereas quinidine (CYP2D6), hexobarbital, tolbutamide, and mephénytoin (CYP2C) had no or little effect. The hydroxylation of docetaxel exhibited a highly positive correlation with the formation of metabolite M4 of paclitaxel ($r = 0.929$, $P < 0.0001$, $n = 12$), but not with its 6-hydroxylation ($r = 0.48$, $P > 0.15$). Docetaxel abolished the hydroxylation of paclitaxel metabolite M4, but was totally inactive on its 6 alpha-hydroxylation. Conversely, paclitaxel reduced significantly the hydroxylation of docetaxel. We examined in vitro the possible interaction among docetaxel, paclitaxel, and drugs which could be associated during chemotherapy. Cisplatin, verapamil, doxorubicin, vinblastine, and vincristine at concentrations usually recommended did not markedly modify taxoid metabolism. Ranitidine and diphenylhydramine had no effect, but 100 μM cimetidine partially inhibited the formation of 6 alpha-hydroxypaclitaxel. Pretreatment of patients with barbiturates strikingly stimulated docetaxel hydroxylation, whereas no acceleration of docetaxel hydroxylation was noticed in a patient receiving steroids.

Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs.

Royer I

Author

Abstra

The me

was ge

in mass

and che

of doce

Doceta

16-hyd

midazo

(CYP2C

= 0.929

was tot

possibl

vinblas

no effe

✓ **Sisplatin, verapamil, doksorubisin, vinblastin, vinkristin**

genellikle önerilen tedavi dozlarında taxoid metabolizmasını etkilemiyor!

✓ **Ranitidin, difenhidraminin** etkisi yok!

✓ Tedavi öncesi verilen **barbituratlar** dosetaksel hidroksilasyonunu stimule ediyor.

✓ **Steroid** alan hastalarda dosetaksel hidroksilasyonunda artış izlenmemiş.

stimulated docetaxel hydroxylation, whereas no acceleration of docetaxel hydroxylation was noticed in a patient receiving steroids.

Sisplatin-dosetaksel etkileşimi

- Sıraya bağlı farmakokinetik etkileşim yok.
- Dosetakselin sisplatinden önce verilmesi durumunda farmakodinamik etkileşim izlenir.
- Lökositlerde platin-DNA adductlarında azalma bildirilmiştir.

Sisplatin-dosetaksel etkileşimi

- Dosetaksel-sisplatin arasındaki sinerji, paklitaksel-sisplatin arasındaki sinerjiye göre daha güçlüdür.
- Bu nedenle toksisite artar.
- En sık görülen yan etkiler: nötropeni, diyare, ateş, kusma, hiponatremi, dehidratasyon, bulantı, febril nötropeni, hipotansiyondur.

Sisplatin & Vinorelbin etkileşimi

- Nöropati riskinde artışa neden olabilir.
- Sisplatin/vinorelbin kombine olarak kullanılması durumunda tek başına vinorelbin veya tek başına sisplatin kullanımına göre daha fazla granülositopeni gelişir.

Sisplatin & Vinorelbin etkileşimi

TOKSİSİTE	sisplatin	vinorelbin	Sisplatin/vinorelbin
Granülositopeni (tüm gradlar)	%26	%85	%89-95
Granülositopeni Grad 4	%1	%28	%58-60

Prescribing information. Navelbine (vinorelbine). Parsippany, NJ:
Pierre-Fabre Pharmaceuticals Inc., July 2006.

Sisplatin & Vinorelbin

- Bu nedenle bu kombinasyonun kullanılması durumunda doz ayarlaması ve daha sık monitorizasyon gerekmektedir.
- Ellerde ve ayaklarda uyuşukluk, karıncalanma, yanma gibi şikayetler gelişmesi durumunda hastaların takip edildikleri doktor tarafından değerlendirilmesi gerekir.

Karboplatin & Paklitaksel etkileşimi

- Sınırlı sayıda farmakokinetik ve farmakodinamik çalışmalar
- Bu ilaçların birbirleri üzerine olumsuz etkisini gösterememiştir.
- Hatta bu kombinasyon tedavisinin
ciddi trombositopeniyi atenuë ettiği bildirilmiştir.

Huizing MT et al, *J Clin Oncol* 1997;15(1):317-29

Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and dose-sequencing study in patients with non-small-cell lung cancer. The European Cancer Centre.

Huizing MT¹, Giaccone G, van Warmerdam LJ, Rosing H, Bakker PJ, Vermorken JB, Postmus PE, van Zandwijk N, Koolen MG, ten Bokkel Huinink WW, van der Vijgh WJ, Bierhorst FJ, Lai A, Dalesio O, Pinedo HM, Veenhof CH, Beijnen JH.

Author information

Abstract

PURPOSE: To investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel (P) and carboplatin (C) in a sequence-finding and dose-escalating study in untreated non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients.

PATIENTS AND METHODS: Fifty-five chemotherapy-naïve patients with NSCLC were entered onto the pharmacokinetic part of a large phase I trial in which P was administered as a 3-hour infusion at dosages of 100 to 250 mg/m², and C over 30 minutes at dosages of 300 to 400 mg/m². Patients were randomized for the sequence of administration, first C followed by P or vice versa. Each patient received the alternate sequence during the second and subsequent courses.

RESULTS: The most important hematologic toxicity encountered was neutropenia. Hematologic toxicity was not dependent on the sequence in which P and C were administered, but there was cumulative neutropenia. Nonhematologic toxicities consisted mainly of vomiting, myalgia, and arthralgia. No sequence-dependent pharmacokinetic interactions for the P area under the concentration-time curve (P-AUC), maximal plasma concentration (P-C_{max}), or time above a threshold concentration of 0.1 μmol/L (P-T > or = 0.1 μmol/L) were observed. However, there was a significant difference for the metabolite 6 α-hydroxypaclitaxel AUC (6OHP-AUC). Higher 6OHP-AUCs were observed when C was administered before P. The mean plasma ultrafiltrate AUC of C (CpUF-AUC) at the dosage of 300 mg/m² for the sequence C→P was 3.52 mg/mL.min (range, 1.94 to 5.83) and 3.62 mg/mL.min for the sequence P→C (range, 1.91 to 5.01), which is not significantly different (P = .55). Of 45 assessable patients, there were five major responders (three complete responders and two partial responders). Four of five responses occurred at dosages above dose level 4 (P 175 mg/m² + C 300 mg/m²). The median survival duration was best correlated with the P dose (4.8 months for doses < 175 mg/m² v 7.9 months for doses > or = 175 mg/m², P = .07; P-T > or = 0.1 μmol/L, 4.8 months for < 15 hours v 8.2 months for > or = 15 hours, P = .06).

CONCLUSION: There was no pharmacokinetic-sequence interaction between C and P in this study. A clear dose-response relation with respect to response rate and survival was observed. The pharmacokinetic parameter P-T > or = 0.1 μmol/L was related to improved survival in this study.

Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and dose-sequencing study in patients with non-small-cell lung cancer. The European Cancer Centre.

Huizing MT¹, Giaccone G, van Warmerdam LJ, Rosing H, Bakker PJ, Vermorken JB, Postmus PE, van Zandwijk N, Koolen MG, ten Bokkel Huinink WW, van der Vijgh WJ, Bierhorst FJ, Lai A, Dalesio O, Pinedo HM, Veenhof CH, Beijnen JH.

Author information

Abstract

PURPOSE: To investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel (P) and carboplatin (C) in a sequence-finding and dose-

paklitakselin karboplatinden önce veya sonra verilmesinin
nötrofil değerleri üzerine etkisi gösterilememiştir.

P and C were administered, but there was cumulative neutropenia. Nonhematologic toxicities consisted mainly of vomiting, myalgia, and arthralgia. No sequence-dependent pharmacokinetic interactions for the P area under the concentration-time curve (P-AUC), maximal plasma concentration (P-C_{max}), or time above a threshold concentration of 0.1 $\mu\text{mol/L}$ (P-T $\geq$ 0.1 $\mu\text{mol/L}$) were observed. However, there was a significant difference for the metabolite 6 α -hydroxypaclitaxel AUC (6OHP-AUC). Higher 6OHP-AUCs were observed when C was administered before P. The mean plasma ultrafiltrate AUC of C (CpUF-AUC) at the dosage of 300 mg/m^2 for the sequence C $\rightarrow$ P was 3.52 $\text{mg/mL}\cdot\text{min}$ (range, 1.94 to 5.83) and 3.62 $\text{mg/mL}\cdot\text{min}$ for the sequence P $\rightarrow$ C (range, 1.91 to 5.01), which is not significantly different (P = .55). Of 45 assessable patients, there were five major responders (three complete responders and two partial responders). Four of five responses occurred at dosages above dose level 4 (P 175 mg/m^2 + C 300 mg/m^2). The median survival duration was best correlated with the P dose (4.8 months for doses < 175 mg/m^2 v 7.9 months for doses $\geq$ 175 mg/m^2 , P = .07; P-T $\geq$ 0.1 $\mu\text{mol/L}$, 4.8 months for < 15 hours v 8.2 months for $\geq$ 15 hours, P = .06).

CONCLUSION: There was no pharmacokinetic-sequence interaction between C and P in this study. A clear dose-response relation with respect to response rate and survival was observed. The pharmacokinetic parameter P-T $\geq$ 0.1 $\mu\text{mol/L}$ was related to improved survival in this study.

Carboplatin plus paclitaxel combination chemotherapy: impact of sequence of drug administration on treatment-induced neutropenia.

Markman M¹, Elson P, Kulp B, Peterson G, Zanotti K, Webster K, Belinson J.

Author information



Abstract

OBJECTIVE: While the importance of the sequence of administration of cisplatin and paclitaxel on the degree of observed neutropenia has been documented, there is limited information available in the oncology literature to determine whether there exists sequence-dependent toxicity for the combination of carboplatin plus paclitaxel.

METHODS: Patients with advanced gynecologic malignancies were randomized to receive either carboplatin (AUC 6), followed by paclitaxel (175 mg/m²) over 3 h or paclitaxel (175 mg/m²) over 3 h, followed by carboplatin (AUC 6). The primary endpoint was the degree of neutropenia experienced during course 1 of treatment.

Önceki çalışmaları doğrulamıştır.

RESULTS: A total of 40 patients (median age: 63) entered this trial, of whom 27 had complete pretreatment and nadir counts available for course 1 and 24 for both course 1 and course 2. By random chance, patients initially receiving P-C began therapy with a higher baseline ANC than those treated with C-P. During course 1, the P-C population was noted to have a greater reduction, from baseline, in ANC ($P = 0.02$), but no difference in absolute nadir counts (ignoring the baseline value) ($P = 0.64$). There was no difference between P-C, followed by C-P, versus C-P, followed by P-C in the severity of neutropenia experienced during course 2 ($P = 0.38$).

CONCLUSIONS: The sequence of carboplatin/paclitaxel administration does not exert a significant influence on the level of observed neutropenia. This finding leads to the suggestion that the sequence of drug delivery can be modified, as necessary, to satisfy unique requirements of individual patients and to establish the optimal drug delivery strategy of an innovative investigational treatment regimen.

Paklitaksel

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Sisplatin	Sisplatin saatler öncesi paklitakselden önce verildiğinde toksisite ↑	↓ paklitaksel klirensi	Paklitakseli sisplatinden önce ver
Sisplatin	Jinekolojik kanserlerde böbrek yet.riskini ↑	Bilinmiyor	Dikkatli kullan
Doksorubisin (uzun infüzyonla paklitaksel sonrası)	↑nötropeni ve stomatit	Doksorubisin ve doxorubisinolün daha yüksek plazma düzeyleri	Dikkatli kullan
Epirubisin	↑epirubisine veya metabolitlerine sistemik maruziyet, Şemaya bağımlı olabilir	Safra ile atılım için taksan veya kromofor EL yarıyor	Kombinasyon olarak verildiğinde dikkatli ol, önce epirubisini ver
Siklofosfamid	↑miyelosüpresyon	bilinmiyor	Dikkatli kullan

Paklitaksel

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Radyasyon	Radyasyon pnömoniti	↑pulmoner etkiler	Verme veya dikkatli ol
Karboplatin (paklitakselden sonra)	↓trombositopeni	Bilinmiyor	Dikkatli ol
CYP2C8 substratları (örn: pac, sorafenib, amiodarone)	Substratların veya paklitakselin etkileri ↑/↓	CYP2C8 substratları veya paklitakselin metabolizmasında değişiklik	Dikkatli ol
CYP3A4 substratları (örn: verapamil, etoposid, dexametazon, vinkristin)	Substratların veya paklitakselin etkileri ↑/↓	CYP3A4 substratları veya paklitakselin metabolizmasında değişiklik	Dikkatli ol

Oxaliplatin-Paklitaksel etkileşimi

- Baş boyun tümörlerinde okzaliplatinin (2 saat infüzyon) paklitakselden (1 saat infüzyon) önce verilmesi ile
- Okzaliplatin klirensinin arttığı gösterilmiştir.

Sisplatin & Etoposid

- Sisplatin, etoposid ile uygulandığında farmakokinetik etkileşim belirgin değildir.
- İnsan ve hayvanlar çalışmalarında, sisplatin ile topoizomerez inhibitörleri arasında sinerji göstermiştir.
- Bu DNA'dan platin adductlarının kaldırılmasının inhibe edilmesi yoluyla gerçekleşir.
- Sisplatinin etoposid, teniposid, siklofosamid ile çeşitli kombinasyonları klinikte kullanılmaktadır.

Dosetaksel

- Kombinasyon olarak kullanıldığında,
- Doksorubisin klirensi ve doksorubisinolün plazma seviyesini etkilememiştir.
- Dosetaksel, doksorubisin ve siklofosfamid birlikte uygulandığında farmakokinetikleri etkilenmemiştir.

Dosetaksel

Faz I araştırma

- Kapesitabinin dosetakselin farmakokinetiği ve dosetakselin kapesitabinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi
- Kapesitabinin dosetakselin farmakokinetiği üzerinde hiç etkisi olmamıştır.
- Dosetakselin kapesitabin başlıca metaboliti 5'-DFUR'un farmakokinetiği üzerinde hiç etkisi olmadığını göstermiştir.

Dosetaksel

- ✓ Potansiyel olarak dosetaksel ile birlikte uygulanabilen diğer ilaçlar:
 - Dekzametazon
 - Etoposit
 - Vinblastin
- ✓ Faz II çalışmalarda dosetakselin plazmaya bağlanmasında değişikliğe neden olmamaktadırlar.
- ✓ Ancak olgu sayıları az olsa da etopositin dosetaksel klirensini azalttığı da gösterilmiştir.

Dosetaksel & Steroid

- Dosetaksel öncesi steroid ->
dosetaksele karşı hipersensitivite reaksiyonlarını ve ödemi ↓
- Dosetakselin farmakokinetiği üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.
- Hormon refrakter prostat kanserli hastalarda prednizonun dosetaksel ile birlikte verilmesinin sağkalımı, yaşam kalitesini ve ağrıyı düzelttiği bilinmektedir.

Dosetaksel

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Epirubisin	↑epirubisine veya metabolitlerine sistemik maruziyet, Şemaya bağımlı olabilir	Dosetaksel (veya polisorbat 80) epirubisin metabolizması ve/veya atılımı ile etkileştiği düşünülüyor	Kombinasyon olarak verildiğinde dikkatli ol, önce epirubisini ver
Sorafenib	Dosetaksele maruziyet ↑	Bilinmiyor	Dikkatli ol, toksisite için monitorize et

Paklitaksel & Vinorelbin

- Paklitaksel, vinorelbinin nörotoksik etkilerini arttırabilir.
- Kombinasyon veya sekansiyel olarak vinorelbin ve paklitakselin uygulandığı hastalarda nörotoksisite ile ilgili semptom ve bulgular yakından takip edilmelidir.
- Klinik çalışmalar, vinorelbinin (30mg/m² x1-2 dozda, 2-4 hf) ile paklitaksel (135-175mg/m², 2-4 hf) uygulamasının %41-67 (tüm gradlarda) nörotoksisiteye neden olduğunu bildirmiştir.
- Diğer taraftan bazı çalışmalar ise vinorelbin/paklitaksel ile (eş zamanlı veya sekansiyel) düşük nörotoksisite oranları bildirerek çelişkili bilgilere neden olmaktadır.

Ballestrero A et al, *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 82:185-90.

Vinka alkaloidleri-diğer antikanser ajanlar

- in vitro epipodofilotoksinlerin

hücrel influxını ve sitotoksitesini azalttığını göstermiştir.

- Bu etkinin klinik anlamı bilinmemektedir?

Hücre kültüründe, VCR veya VBL

- Metotreksatın tümör hücrelerinde akümülyasyonunu hızlandırmıştır
- Vinka alkaloidlerinin drug eflux'ını bloke etmesi sonucu gelişir.

Alkilleyiciler-antikanser ilaç etkileşimleri

- İfosfamidin toksik etkisi busulfan tedavisi ile artabilir ve özellikle hemorajik sistit riskin de artış belirgindir.
- Hidrasyon, mesna uygulaması, idrar analizi takipte önemlidir.

Siklofosfamid- antikanser ilaç etkileşimleri

- **Doxorubisin veya trastuzumab** -> kardiyak yan etkiler ve diğer toksisiteler ↑
- **Ondansetron** -> siklofosfamidin etkinliğini ↓

Mikrotübül inhibitörleri, platinler
ve alkilleyicilerin
diğer ilaç etkileşimleri

Taksanlar

Taksanlar primer olarak inaktif derivelerine karaciğerde metabolize olmakta ve safra ile atılmaktalar.

Paklitaksel-diğer ilaçlarla etkileşimler

A. Kemik iliği süpresyonu yapan ilaçların yan etkileri artar

(örn; azathioprine, trimethoprim/sulfamethoxazole),

B. Paklitakseli vücuttan uzaklaştıran enzimleri etkileyen ilaçlar:

- ✓ Azole antifungaller (ketokonazol),
- ✓ Makrolid antibiyotikler (Eritromisin, rifamisinler),
- ✓ St. John's wort,
- ✓ Bazı anti-epileptikler (fenitoin)

Paklitaksel-diğer ilaçlarla etkileşimler

Tam tersi paklitaksel bazı ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasını etkiler.

- ✓ Buspirone
- ✓ Eletriptan
- ✓ Felodipin
- ✓ Bazı benzodiazepinler (örn: midazolam, triazolam),
- ✓ Erektile disfonksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (sildenafil)
- ✓ Bazı statinler (lovastatin, simvastatin)

Paklitaksel-diğer ilaçlarla etkileşimler

Uykuya meyili arttıran ilaç kullanımlarında dikkat!

- ✓ Bazı antihistaminikler (difenhidramin)
- ✓ Anti-epileptikler (karbamazepin)
- ✓ Uyku veya anksiyete için kullanılan ilaçlar (alprazolam, diazepam, zolpidem)
- ✓ Kas gevşeticiler
- ✓ Narkotik analjezikler (kodein)
- ✓ Psikiyatri ilaçları (klorpromazin, risperidon, amitriptyline, trazodon).
- ✓ Soğuk algınlığı veya öksürük için alınan ilaçlar kontrol edilmeli

Paklitaksel

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
CYP2C8 indüserleri (örn: fenobarbital)	Paklitakselin düzeyleri ve etkileri ↓	Paklitaksel metabolizması ↑	Dikkatli ol
CYP2C8 inhibitörleri (örn: fenobarbital)	Paklitakselin düzeyleri ve etkileri ↑	Paklitaksel metabolizması ↓	Dikkatli ol
CYP3A4 indüserleri (örn: fenitoin, rifampin, dextro, karbamazepin, fenob, St John's Wort)	Paklitakselin düzeyleri ve etkileri ↓	Paklitaksel metabolizması ↑	Dikkatli ol
CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, klarit, grefurt,)	Paklitakselin düzeyleri ve etkileri ↑	Paklitaksel metabolizması ↓	Dikkatli ol

Dosetaksel- ilaçlarla etkileşim

Dosetakseli inaktive eden karaciğer enzimlerinin aktivitesini

değiştiren tüm ilaçlar dosetakselin kan düzeyini değiştirir,

yan etkiler ve etkinlik değişir

Dosetaksel

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, klarit, greyfurt,)	Dosetaksele maruziyet (X2.2) ve toksisite ↑	Dosetaksel metabolizması↓	Birlikte kullanma; mutlaka birlikte verilecekse dosetaksel dozunu azalt (%50 güçlü inh için)
CYP3A4 substratlar veya induserler (örn: siklosporin, nifedipin, testosteron, midazolam)		Dosetaksel farmakokinetiğinde değişiklik	Dikkat: teorik olarak etkileşim, klinik veri yok

Kabazitaksel

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
CYP3A4 indüserleri (örn: fenitoin, rifampin, dexta, karbamazepin, fenob, St John's Wort)	Kabazitakselin konsantrasyon ve/veya etkinliği ↓	Kabazitaksel metabolizması ↑	Dikkatli ol; güçlü indüserlerle verilmemelidir
CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, klarit, greyfurt, vs)	Kabazitakselin konsantrasyon ve/veya toksisite ↑	Kabazitaksel metabolizması ↓	Dikkatli ol; güçlü inhibitörlerle verilmemelidir

Kabazitaksel

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
OATP1B1 substratları (örn: atorvastatin, SN-38, rif, valsartan)	OATP1B1 substrat konsantrasyonları ve/veya toksisitesi ↑	Kabazitaksel bu OATP1B1'i klinik olarak anlamlı inhibe edebilir, sınırlı veriler etkileşme riskinin infüzyon veya 20 dk içinde olacağına işaret eder	Kabazitaksel infüzyonu ve OATP1B1 substratlarını verme veya ayır

Vinkristin

Pharmacotherapy. 1998 Nov-Dec;18(6):1304-7.

Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports.

Chan JD.

Author information



Abstract

Involvement of the cytochrome P450 (CYP) 3A subfamily in the metabolism of vincristine is well established. However, information is limited regarding vincristine's drug interaction profile. All the substrates and inhibitors of CYP3A4 such as the azole antifungals (itraconazole, ketoconazole), cyclosporine, isoniazid, and nifedipine have very high propensity to interfere with vincristine metabolism. The proposed mechanism is most likely attributed to either inhibition of 3A4 enzymes or blockade of P-glycoprotein pumps. These interactions are clinically significant and can lead to severe vincristine toxicity if not detected. Although case reports discussed here exclusively involve vincristine, it is important to assume that all vinca alkaloids interact in the same manner until proved otherwise, because they share similar metabolism pathways.

Vinka alkaloidleri-diğer ilaçlar

- AIDS-ilşkili Kaposi sarkomu tedavisinde azidothymidine (AZT) ve Vinca alkaloidleri
- Vinka alkaloidleri AZT'nin 5'-*O*-glucuronide metabolitine glukuronidasyonunu inhibe edebilir.

Vinkristin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Asparaginaz	Nöropati ↑; Eritropoezde bozulma	Asparaginaz vinkristinin hepatik klirensini ↓	Vinkristini asparaginazdan 12- 24 saat sonra ver
Digoksin, siprofloksazin	Digoksin, cipro etkisi ↓	Emilim ↓	Dikkatli ol; monitorize et
Mitomisin	Vinka alkaloidleri ile uygulandıktan dk ve saatler içinde akut bronkospasm	Bilinmiyor	Dikkatli ol
Nifedipin	Vinkristin yarı ömrü ↑	Vinkristin atılımında azalma	Kombinasyondan kaçın, birlikte verilirse monitorize et

Vinka alkaloidleri-diğer ilaçlar

- Vinka alkaloidleri sonrası nöbet bildiren yayınlar mevcut
- Genellikle subteröpatik fenitoin konsantrasyonları ile ilişkili
- Vcr ve Vbl tedavisinden yaklaşık 24 saat -10 gün içinde plazma fenitoin düzeyleri düşer.
- Cytochrome P450 CYP3A izoenizmini inhibie eden ilaçlar (eritromisin, ketokonazol, vs) toksisiteyi arttırır.
- Fentobarbital ve H2 antagonistlerle birlikte uygulandığında VCR klirensi etkilenebilir.

Vinkristin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Ototoksik ilaçlar (örn: sisplatin, aminoglikozid)	Ototoksisite riski ↑	Additif, işitme kaybı (8.kranial sinir hasarı)	Dikkatli kullan
Fenitoin	Fenitoin serum konsantrasyonları ↓	Emilim de↓ Metabolizma↑	Fenitoin serum düzeylerini monitorize et, dozu ayarla
Verapamil	Vinkristin toksisitesi ↑	Protein bağlanma ↓	Kombinasyondan kaçın, birlikte verilirse monitorize et

Vinkristin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
CYP3A4 indüserleri (örn: fenitoin, rifampin, dextro, karbamazepin, fenobarbital, St John's Wort)	Vinkristin etkinliği ↓	Vinkristin metabolizması ↑	Dikkatli ol
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (eritromisin, INH, itrakonazol)	Vinkristin toksisite özellikle de nörotoksisite ↑	Vinkristin metabolizması ↓	Dikkatli ol

Vinblastin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Mitomisin	Vinka alkaloidleri ile uygulandıktan dk ve saatler içinde akut bronkospasm, 2 haftaya kadar ortaya çıkabilir	Bilinmiyor	Dikkatli ol
Fenitoin	Fenitoin serum konsantrasyonları ↓	Emilim de↓ Metabolizma↑	Fenitoin serum düzeylerini monitorize et, dozu ayarla
Ototoksik ilaçlar (örn: sisplatin, aminoglikozid)	Ototoksisite riski ↑	Additif,	Dikkatli kullan

Vinblastin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
CYP3A4 indüserleri (örn: fenitoin, rifampin, dexta, karbamazepin, fenob, St John's Wort)	Vinblastin etkinliği ↓	Vinblastin metabolizması ↑	Dikkatli ol
CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, klarit, greyfurt,)	Vinblastin nörotoksisite ↑	Vinblastin metabolizması ↓	Birlikte kullanmaktan kaçın
CYP3A4 substratları (örn: aprepitant, .)	Toksisite ↑	↓metabolizma (vinblastin CYP3A4 ün güçlü inhibitörü)	Birlikte kullanmaktan kaçın Verirsende monitorize et, doz ayarla

Vinorelbin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, klarit, greyfurt,)	Nörotoksisite ve diğer toksisite ↑	Vinorelbin metabolizması↓	Dikkatli kullan, doz ayarla
Diğer ototoksik ajanlar (örn: aminoglikozidler, furosemid)	↑ototoksisite veya vestibüler etkiler	Additif	Yakın monitorize et, alternatifleri kullan veya doz ayarla

Vinorelbin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	Yönetim
Mitomisin	Vinka alkaloidleri ile uygulandıktan dk ve saatler içinde akut bronkospasm, 2 haftaya kadar ortaya çıkabilir	Bilinmiyor	Kombinasyondan kaçın
Paklitaksel/ diğer nörotoksik/ ototoksik ajanlar	Nöropati	Additif spindle aktivite (spekülasyon?)	Yakın takip, doz ayarla
Sisplatin	Ototoksisite/diğer vestibüler etkiler ve miyelosüpresyon ↑	Additif etkiler	Yakın takip
Radyasyon	Duyarlılığı arttırır		Çok dikkatli kullan

Sisplatin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Renal yolla atılan veya nefrotoksik olan ilaçlar (öz: ifosf, yüksek doz mtx, amfoterisin, bleomisin)	Renal klirens ↓ ve yarılanma ömrü uzar; toksisite artabilir	Sisplatinin renal fonksiyonları bozması	Potansiyel toksik veya böbrekten atılan ilaçları uygulamadan önce renal fonksiyonları kontrol et, doz ayarla
Aminoglikosidler, amfoterisin	↑ nefrotoksisite	Additif	Sisplatin tedavisi sırasında verme (1-2 hf) veya dikkatli kullan
Etoposid	Sinerjistik etki (testis, akciğer)	Etoposid klirensini azaltarak	Bazı protokoller bu etkinin avantajına sahiptir

Karboplatin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Aminoglikosidler	Nefro ve ototoksisite ↑	Additif	Monitorize et
Diğer nefrotoksik ilaçlar	Renal disfonksiyon insidansında ↑	Additif	Monitorize et
Warfarin	INR artma riski veya kanama ↑	bilinmiyor	INR takibi ve warfarin doz ayaralaması yap
Fenitoin	Serum fenitoin düzeyi ↓	Azalmış absorpsiyon veya artmış fenitoin metabolizması	Serum fenitoin düzeyi takibi yap, gerekirse dozunu arttır

Okzaliplatin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Warfarin	Kanama insidansında artış	INR ve PT de uzama	INR takibi
5-FU	Yüksek doz oxaliplatin FU nun yan etkilerini arttırır	Okzaliplatin 130 mg/m ² q3w dozunda FU e maruziyet artmıştır	Dikkatli ol; okzaliplatin 85 mg/m ² q2w de etkileşim beklenilmez
Diğer nefrotoksik ajanlar	Renal bozuklukda artış	Renal klirenste azalma	Takip et

Okzaliplatin

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Warfarin	Kanama insidansında artış	INR ve PT de uzama	INR takibi
5-FU	5-FU'nun yan etkilerini artırır	5-FU 400 mg/m ² q3w dozunda 5-FU e maruziyet artmıştır	Okzaliplatin 85 mg/m ² q2w de etkileşim beklenilmez
Diğer nefrotoksik ajanlar	Renal bozuklukda artış	Renal klirenste azalma	Takip et

CYP450 enzimleri ile etkileşim çok beklenilmez!

Interaction of antitumor platinum complexes with human liver microsomal cytochromes P450.

Masek V[†], Anzenbacherová E, Machová M, Brabec V, Anzenbacher P.

Author information

Abstract

Interaction of nine human hepatic cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4) with six platinum complexes was studied using pooled human microsomes. The compounds used were cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, transplatin, and trans-[PtCl₂(NH₃) (Am)], where Am=2-methylbutylamine or sec-butylamine. No significant inhibition of all CYP activities by carboplatin was observed. With cisplatin and oxaliplatin, a minor inhibition of CYP2C9 enzyme (75% of control at 400 micromol/l of these complexes) was seen; cisplatin also inhibited slightly the CYP2B6 activity (85% of control). With respect to plasma levels of cisplatin obtained in clinical applications, these effects are probably not important. In contrast, clinically ineffective transplatin, inhibited the CYP2B6 as well as CYP2C9 activities significantly (to 50-35% of control at 100 micromol/l); also, an inhibition of CYP2E1 activity was found here (to 70% at 100 micromol/l). Two other derivatives of transplatin (new antitumor agents with trans geometry), inhibited CYP activities more strongly reaching nearly a complete inhibition of the respective CYP activities at concentration of 200 micromol/l. Half maximal inhibitory concentration values were found in the range of tens of micromol/l indicating that there is a possibility of potential interactions of these compounds with drugs metabolized by CYP3A4, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, CYP2A6, and CYP1A2. Interestingly, clinically non-significant inhibition was found with the CYP2C9 and CYP2C8 indicating low probability of interactions with, for example, warfarin. The results document that the new antitumor agents based on the transplatin should be more thoroughly tested for interactions with liver microsomal drug-metabolizing cytochromes P450.

Siklofosfamid

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Allopurinol/hidro klorotiazin	Miyelosupresyonda artış	Bilinmiyor	Dikkatli ol; monitorize et
Prednizon	Akut respirator yetersizlik	Bilinmiyor	Dikkatli ol; monitorize et
Sulfonilüreler	Hipoglisemi	Bilinmiyor	Dikkatli ol
Metotreksat	Siklofosfamidin metabolizmasını inhibe eder		Klinik önemi iyi bilinmiyor, gözlemle
Digoksin	Serum digoksin düzeyleri azalır	Siklofosfamide bağlı intestinal mukoza değişiklikleri sonucu absorpsiyon azalır	Digoksinin azalan etkisi için izle, gerekirse dozunu arttır

Siklofosamid

İLAÇ	ETKİ	MEKANİZMA	YÖNETİMİ
Hepatik mikroz. Enzm indüserleri (2B6, 2C9, 3A4)	Siklofosamidin aktivitesi artar	Hepatik mikroz.enzim okidasyonunun artışı	Klinik önemi iyi bilinmiyor, dikkatli ol
Hepatik mikroz. Enzm inhibitörleri (2B6, 2C9, 3A4)	Siklofosamidin aktivitesi azalır	Hepatik mikroz.enzim okidasyonunun azalır	Dikkatli ol, greyfurt tedaviden 48 saat önce ve tedavi günü verme
Lovastatin, HMG- CoA redüktaz inhibitörleri, amiodaron, G- CSF	Pulmoner toksisite, rabdomiyoliz, böbrek yetersizliğinde artış	bilinmiyor	Dikkatli ol, mümkünse kullanma
indometazin	Pulmoner ödem	SIADH	Dikkatli ol

Karmustin- ilaç etkileşimleri

- Karmustine toksisitesi melfalan ile birlikte verildiğinde ↑
- Karmustinin akciğer toksisitesine duyarlılığını ↑
- Birlikte kullanılabilir, monitorizasyon!
- Simetidin kemik iliği supres. ↑
- Digoxin veya hidantoinlerin etkisi ↓ (fenitoin)

Lomustin-diğer ilaç etkileşimleri

AGENT	EFFECT	MECHANISM	MANAGEMENT
Cimetidine	Potentiates marrow toxicity of lomustine	Possibly by ↓ metabolism of lomustine	Do not use cimetidine; choose a different H2 blocker

Melfalan- ilaç etkileşimleri

- Sisplatin ->
melfalanın yan etkilerini ↑
- Siklosporin, veya nalidixic acid -> Ciddi akciğer, böbrek ve barsak yan etkiler ↑
- Palifermin -> ağız ve dildeki yaralar daha ciddi olabilir veya daha uzun sürebilir

Busulfan- ilaç etkileşimleri

- **Acetaminofen!**
- Itrakonazol
- Metronidazol

Busulfanın toksik etkisini arttırabilirler.

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

Effects of Four Chemotherapeutic Agents, Bleomycin, Etoposide, Cisplatin, and Cyclophosphamide, on DNA Damage and Telomeres in a Mouse Spermatogonial Cell Line.

[Liu M](#), [Hales BF](#), [Robaire B](#).

- **Abstract**

- Treatment with chemotherapeutic agents may induce persistent DNA damage in male germ cells with the possibility of long term consequences on fertility and progeny outcome. Telomeres, specialized structures at the physical ends of chromosomes, play an important role in the maintenance of genetic stability and in the response of somatic cells to anticancer drugs. Our objective was to test the hypothesis that exposure to bleomycin, etoposide, or cisplatin (the drugs used to treat testicular cancer) or cyclophosphamide (an anticancer agent and immunosuppressant) targets telomeres in the male germ line. C18-4 spermatogonial cells were exposed to bleomycin, etoposide, cisplatin or 4-hydroperoxycyclophosphamide (4OOH-CPA, a pre-activated analog of cyclophosphamide). All four anticancer drugs induced a significant increase in DNA damage in C18-4 cells, as assessed by gamma-H2AX immunofluorescence. Interestingly, the gamma-H2AX signal was localized to telomeres after treatment with bleomycin, cisplatin, and 4OOH-CPA, but not etoposide. Mean telomere lengths, the intensity of the telomere fluorescence in situ hybridization (FISH) signal, telomerase activity, and the expression of the telomerase enzyme mRNAs components, Tert and Terc, were reduced by exposure to cisplatin and 4OOH-CPA, but not by bleomycin or etoposide. Thus, while all four anticancer drugs induced DNA damage in this spermatogonial cell line, telomeres were not specifically affected by etoposide and only the two alkylating agents, cisplatin and 4OOH-CPA, induced telomere dysfunction. This telomere dysfunction may contribute to infertility and developmental defects in the offspring.

[Ann Pharmacother.](#) 2013 Dec;47(12):1666-74. 2013 Nov 4.

Dosing considerations for obese patients receiving cancer chemotherapeutic agents.

[Hall RG 2nd](#)¹, [Jean GW](#), [Sigler M](#), [Shah S](#).

¹Texas Tech University Health Sciences Center, Dallas, TX, USA.

Abstract

OBJECTIVE:

To examine the available trials evaluating the effect of obesity on the pharmacokinetic parameters of chemotherapy agents.

DATA SOURCE:

A PubMed search (January 1977-June 2013) was conducted for English-language articles evaluating obesity and its relationship to pharmacokinetic parameters of chemotherapy agents. Search terms included: chemotherapy, obesity, excess weight, overweight, neoplasm, pharmacokinetics, dosing, cancer, body mass index, toxicity, efficacy, body surface area.

DATA SELECTION AND DATA EXTRACTION:

All articles were critically evaluated, and all pertinent information was included. Studies were included if they addressed obesity and pharmacokinetic parameters.

DATA SYNTHESIS:

Obesity and cancer are preeminent health care challenges in the 21st century, with obese persons being at an increased risk of cancer. Given this background, it is troubling that limited information is available for dosing chemotherapy agents in obese patients. Pharmacokinetic parameters of other drug classes have been affected by increased weight. It is important to evaluate the effect on chemotherapy agents given their narrow therapeutic window. Dose capping has been used to limit excess toxicity in obese patients at the risk of providing a less-effective regimen. Data suggest an increased dose of carboplatin, cisplatin, ifosfamide, paclitaxel, and vincristine may be needed in obese patients. The literature also suggests that no dosing alteration may be necessary for obese patients receiving topoisomerase I and II inhibitors, 5-fluorouracil, methotrexate, and docetaxel. A dose decrease might be suitable for cyclophosphamide.

CONCLUSION:

Some cytotoxic agents used in practice have altered pharmacokinetics in obese patients. Studies prospectively validating dose individualization for obese patients are needed.