

Klinicky relevantní lékové interakce v onkologii

Originální práce autorů
Masha S.H. Lam
Robert J. Ignoffo
Bernd Meibohm (Hrsg.)

publikovaná v
Journal of Oncology Pharmacy Practice 2003, Vol 9: No 2-3, 45-85
©Copyright 2003 by Arnold, Hodder Headline Group, London, UK

Německou verzi vydal
Bernd Meibohm (Hrsg.)
Institut fuer Angewandte Gesundheitswissenschaften e.V.
Hamburg

IFAHS
Institute for Applied Healthcare Sciences

Překlad německé verze do češtiny: PharmDr. Lubor Skoupý, VFN Praha
([bez literárního přehledu, odkazy najdete v originálním článku](#))

Kontaktní adresy

Masha S.H. Lam, Pharm.D., BCOP
Clinical Pharmacist in Hematology/Oncology
Shands at the University of Florida
Gainesville, FL 32610, U.S.A

Robert J. Ignoffo, Pharm.D., FASHP
School of Pharmacy
Department of Clinical Pharmacy
University of California
San Francisco, CA 94901, U.S.A.

Bernd Meibohm, Ph.D., F.C.P.
College of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Sciences
University of Tennessee Health Science Center
Memphis, TN 38163 U.S.A.

Institut fuer Angewandte Gesundheitswissenschaften (IFAHS) e.V.
c/o Krankenhausapotheke und Klinische Pharmazie
St. Franziskus Hospital
Waldstrasse 17
D – 24939 Flensburg

Důležité upozornění:

Výzkum a klinické zkušenosti neustále přinášejí nové medicínské poznatky, zvláště v oblasti léčby a medikamentózní terapie. Dále uváděné dávkování a způsoby aplikace odpovídají době vzniku anglického originálního textu. Je nezbytné, aby se každý uživatel seznámil pečlivě s příbalovou informací a s SPC příslušného používaného léčiva a rovněž sledoval aktuální informace, zveřejňované v České republice Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL), resp. příslušnými státními autoritami.

Předmluva

Bezpečnost pacienta při podávání léků je téma diskutované v posledních letech nejen v odborných kruzích, ale i v tisku a ostatních médiích ve zvýšené míře. Poškození pacienta vlivem nedostatků v oblasti bezpečnosti podávaných léků znamená celosvětově pro zdravotní systémy neakceptovatelný problém.

Zamezit interakcím současně podávaných léčiv znamená vedle farmaceutické kvality produktu důležitou součást celkové bezpečnosti léku. Vzhledem k tomu, že pacienti s onkologickým onemocněním často užívají řadu cytostatik a doprovodné medikace, mohou být možné lékové interakce v těchto případech velmi významné. Mnohá cytostatika jsou navíc podávána, zvláště ve vysokodávkových režimech, v oblasti maximálních pacientem tolerovaných dávek. V takových případech stačí jen malé změny v systémové expozici nebo v citlivosti na dané cytostatikum, tedy změny ve farmakokinetice nebo farmakodynamice, ty pak mohou vést ke zvýšení toxicity léku a k následnému poškození pacienta, které nesmíme připustit.

Lékárník pracující s cytostatiky se díky svému vzdělání a zkušenostem dostává do exponované role lékového odborníka právě v oblasti lékových interakcí, jejich prevence a managementu. Význam lékových interakcí ve farmaceutické praxi se odrazil i v zařazení tématu „Lékové interakce“ do programu dalšího vzdělávání onkologických farmaceutů. Institut fuer Angewandte Gesundheitswissenschaften e.V. (IFAHS) se jako organizátor každoročně pořádaného kongresu Norddeutschen Zytostatika Workshops (NZW) problematikou interakcí zabýval již vícekrát v uplynulých letech. Při příležitosti letošního 12. NZW chce IFAHS poskytnout všem členům DGOP prostřednictvím této publikace pomoc pro jejich praxi. Je určena onkologicky zaměřeným farmaceutům pracujícím v nemocniční sféře i mimo ni a umožňuje identifikaci známých lékových interakcí a současně vypracování strategie jejich managementu. Tato publikace vychází z německé verze nedávno publikované anglické originální práce, kterou vydali autoři Masha S.H. Lam a Robert J. Ignoffo. Tato práce je ojedinělá svou obsažností a pregnantním zpracováním lékových interakcí v onkologii, je vysoce aktuální a prakticky zaměřená. Vydáním této publikace přispívá IFAHS k nápravě informačního deficitu na poli lékových interakcí v onkologii v Německu a ke zvýšení bezpečnosti onkologické léčby obecně.

Hamburg, v lednu 2004

Bernd Meibohm

1. Úvod

V odborné literatuře přibývá publikací o lékových interakcích cytostatik, vzhledem ke stále se rozšiřující paletě nových chemoterapeutik a doprovodné medikace, kterou pacient užívá současně. Podle odhadů dochází v USA k vzájemným interakcím u 3 až 5 % všech pacientů, kteří jsou současně léčeni menším počtem různých léčiv, při užívání většího počtu léčiv tato procenta dále stoupají.¹ V onkologii je incidence lékových interakcí pravděpodobně ještě vyšší, vzhledem ke komplexnosti chemoterapeutických režimů a často rozsáhlé doprovodné medikace. Velká část onkologických pacientů je ve starší věkové skupině, což samo o sobě představuje rizikový faktor pro vznik nežádoucích lékových interakcí. Lékové interakce

v onkologii mohou být však i žádoucí a chtěné (zvýšení terapeutického efektu) a představují racionální podklad pro kombinace léčiv.² Lékové interakce lze tedy u onkologických pacientů rozdělit na pozitivní (žádoucí) a negativní (nežádoucí). Pozitivní interakce vedou při kombinaci léčiv ke zvýšení antineoplastického účinku (synergický účinek) nebo ke snížení toxicity. Negativní (nežádoucí) lékové interakce snižují antineoplastický účinek cytostatika nebo zvyšují signifikantně jeho toxicitu, aniž by současně byla zvýšena jeho protinádorová účinnost. Klinici si nemusí být vždy vědomi možné negativní lékové interakce. Tato práce si klade za cíl poukázat na negativní lékové interakce v onkologii, které mohou zvýšením toxicity nebo snížením antineoplastického účinku prokazatelně nebo pravděpodobně vést ke zkrácení doby přežití nebo zhoršení kvality života a tím poškodit pacienta.

2. Metody

Naše studie je založena na shromáždění informací publikovaných v literatuře. Nejprve jsme vyhledali všechna cytostatika dostupná v současnosti na trhu Spojených států (tabulka 1). Dále jsme využili databanku PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>) za použití názvu účinné látky a/nebo firmního názvu cytostatika uvedeného v tabulce 1 jako hlavního hledaného výrazu. Dále jsme zadali vyhledávání výrazů „drug interactions“, „oncology“, „anticancer drug“, „drug metabolism“, „antineoplastic agent“, „toxicities“, „pharmacokinetic interactions“ a „pharmacodynamic interactions“. Jako zdroj některých nepublikovaných lékových interakcí jsme využili informace z příbalových letáků a MedWatch online Website³ v období od roku 1996 do listopadu 2002.

3. Výsledky

Nalezli jsme více než 200 specifických odkazů na lékové interakce cytostatik, z tohoto souboru jsme využili 196 odkazů pro tuto práci. Tabulka 2 uvádí cytostatika, u kterých jsou známy klinicky relevantní lékové interakce, společně s jejich předpokládaným mechanismem a klinickým významem. Uvádí rovněž doporučení pro monitoring a doporučené postupy při negativních interakcích.⁴⁻²⁰⁰

4. Diskuse

Lékové interakce lze v souvislosti s cytostatiky rozdělit do následujících kategorií: farmakokinetické interakce, farmakodynamické interakce a farmaceutické interakce.²⁰¹

4.1 Farmakokinetické interakce

Farmakokinetickými interakcemi označujeme ovlivnění absorpce, distribuce, metabolismu nebo eliminace jednoho léčiva jiným léčivem. Tyto interakce mohou vést často ke změnám sérových koncentrací při konstantním dávkování léčiva a tím ke klinicky nepříznivým důsledkům. Interindividuální variabilita dále komplikuje farmakokinetický profil řady cytostatik a může ve svých důsledcích vést k ovlivnění terapeutické odpovědi a toxicity léčby u jednotlivých pacientů.²⁰² Aplikace vysokých dávek cyklofosfamidu a carmustinu v rámci transplantace kostní dřeně může například snížit absorpci orálně užívaných tablet dioxinu o 20 až 45%.³⁵ V tomto případě je na zvážení, zda nevyužít buď intravenózní aplikace nebo orální tekuté formy digoxinu k obejití zhoršené intestinální absorpce léčiva u vysokodávkové chemoterapie. Podobným způsobem může ovlivnění střevní mikroflóry širokospektrými antibiotiky snížit intestinální absorpci orálně aplikovaného methotrexátu.¹⁴⁵ Snížená vazba léčiv na bílkoviny krevní plasmy může být následkem malnutrice, chorobných procesů nebo následkem působení léčiv, které působí negativně na jaterní funkce. Ačkoliv

bychom u některých cytostatik s významnou vazbou na bílkoviny krevní plasmy očekávali interakce s léčivem, která kompetují o stejná vazebná místa, dosud nejsou publikovány žádné klinicky relevantní interakce. Naopak současné podání warfarinu a bicalutamidu, což jsou léčiva s vysokou mírou vazby na bílkoviny krevní plasmy, může vést ke zvýšení volné frakce warfarinu a ke zvýšení antikoagulačního efektu.¹⁹ Jiné cytostatikum, asparagináza, snižuje nepřímo vazbu léčiv na bílkoviny krevní plazmy ovlivněním proteosyntézy v játrech a následným snížením koncentrace sérového albuminu.²⁰³ U dětí s diagnózou akutní lymfatické leukémie bylo pozorováno signifikantní zvýšení volné frakce teniposidu.¹⁸

Vysoká míra farmakokinetické variability je pravděpodobně nejdůležitější příčinou lékových interakcí v onkologii. Lékové interakce, které mají základ v hepatálním metabolismu, zvětšují nebo zmenšují ve většině případů plochu pod křivkou (AUC). Vlivem na jaterní clearance léčiva dochází ke změně plasmatických koncentrací cytostatika a/nebo interagujícího léčiva v čase. U některých cytostatik, jako je např. cyklofosamid, ifosfamid, busulfan, epipodofylotoxin, vinca alkaloidy, irinotecan, taxany a hormonální substance (tamoxifen, toremifen) je známo, že jsou metabolizována cestou cytochromu P-450 isoenzymu 3A4 (CYP3A4).²⁰⁴⁻²¹⁹ V literatuře je uvedena řada klinicky signifikantních interakcí, vztahujících se k systému CYP.^{25,61,94,116-117,122-126,192-197} Potentní inhibitory CYP3A4 jako je itraconazol, erytromycin a grapefruitová šťáva mohou signifikantně zvýšit sérové koncentrace alkaloidů vinca tím i riziko závažné neurotoxicity.^{191-194,200} Rodman *et al.* uvádí, že současné užívání enzymatických induktorů ze skupiny antikonvulziv fenytoinu nebo fenobarbitalu zvyšuje clearance etoposidu o 170%.⁹⁴ Murry *et al.* publikoval nedávno případ, kdy současná aplikace fenytoinu vedla k významnému zmenšení AUC irinotecanu (63%) a SN-38 (60%).¹²⁴ Látka SN-38 je hlavní aktivní metabolit irinotecanu, je tvořena v játrech působením enzymu karboxylesterázy a je odpovědná jak za antineoplastickou aktivitu, tak i za gastrointestinální nežádoucí účinky.²²⁰ Indukce CYP3A4 fenytoinem vede k rychlejší metabolizaci SN-38 na výrazně méně aktivní metabolit aminopentankarboxylovou kyselinu (APC).¹²⁴ Tuto klinicky relevantní lékovou interakci pozorovali rovněž v další farmakokinetické studii autoři Mathijssen *et al.* a Kuhn.¹²⁵⁻¹²⁶ Pro dosažení adekvátních hladin irinotecanu a SN-38 doporučují autoři u pacientů užívajících antikonvulziva indukující enzymy zvýšení dávky irinotecanu o 50%.

Mimo irinotecanu bylo signifikantní ovlivnění AUC a clearance zaznamenáno rovněž u vincristinu a paclitaxelu. Vzhledem k tomu, že zatím nejsou k dispozici důkazy o prospěšnosti profylaktického podávání antikonvulziv nově diagnostikovaným pacientům s mozkovými tumory a samotná antikonvulziva mají řadu nežádoucích účinků a interakcí, doporučuje American Academy of Neurology nasadit antikonvulziva pouze v případě, že pacient již v době stanovení diagnózy prodělal první epileptický záchvat.²⁵³ Další možné snížení účinku irinotecanu díky zmenšení AUC SN-38 indukci CYP3A4 může nastat po dlouhodobé terapii dexamethasonem a při poměrně rozšířeném užívání preparátů z třezalky.^{67,123} Na druhé straně může být dávka irinotecanu snížena o 25%, pokud je přítomen potentní inhibitor P-450 jako je ketokonazol.¹²² Ačkoliv většina cytostatik představuje substrát systému CYP P450, některá cytostatika jako imatinibmesylát (Gleevec®/Glivec®) jsou velmi potentními inhibitory CYP3A4, CYP2C9 a CYP2D6.¹¹⁷ Některá další léčiva, která nepatří do skupiny cytostatik a představují známý substrát těchto enzymů, jsou např. statiny (CYP3A4), warfarin (CYP2C9) a betablokátoři (CYP2D6).²⁰⁴ Rhabdomyolýza resp. supratherapeutický protrombinový čas s možným krvácením nebo srdeční blok jsou možnými následky užívání výše uvedených léčiv pacientem, který dostává současně imatinibmesylát.¹¹⁷ V Tabulce 3 jsou uvedeny další CYP-izoenzymy, které ovlivňují metabolismus jiných cytostatik.²²¹

V onkologii mohou být problematické rovněž lékové interakce, které zpomalují eliminaci léčiva z organismu onkologického pacienta. Může dojít ke zvýšení morbidity i mortality.

^{20,42,50} Z celé skupiny cytostatik se asi třetina látek vylučuje ledvinami ve formě aktivních nebo toxických substancí. Toto vylučování představuje u jednotlivých látek 30 i více procent eliminace.²²² Příkladem je methotrexát, který se vylučuje ledvinami z více než 80 % v nezměněné formě.²²³ Je velmi dobře dokumentováno, že již malé snížení renálních funkcí může mít výrazný vliv na renální clearance methotrexátu a vést k významným projevům toxicity.²²⁴ Některá cytostatika jsou známá svojí nefrotoxicitou.²²² Cisplatina, sloučenina platiny pro terapii různých typů tumorů, je dávana nejčastěji do souvislosti s poškozením proximálních a distálních ledvinných tubulů.²²⁵ Yee *et al.* uvádějí, že při kumulativní dávce cisplatinou vyšší než 300 mg/m² je snížena celková plazmatická clearance bleomycinu o 50 %. Se sníženou eliminací bleomycinu jako následkem renální insuficience indukované cisplatinou byla spojena fatální plicní toxicita. Z těchto důvodů je u pacientů léčených současně cisplatinou a bleomycinem nezbytné pečlivé sledování ledvinných funkcí. Redukce dávky bleomycinu je nezbytná, pokud dojde k poklesu clearance kreatininu pod 60 ml/min.²²² Podobným způsobem mohou zvýšit expozici cytostatikem léčiva, která ovlivňují hepatální metabolismus nebo biliární exkreci. Sledování jaterních funkcí a toxicity je nezbytnou podmínkou bezpečné léčby pacientů, kteří užívají hepatotoxická léčiva současně s takovými cytostatiky, která jsou eliminována hepatálně.⁸²⁻⁸³ Biliární exkrece je hlavní eliminační cestou anthracyklinů, vinca alkaloidů a taxanů.²²⁶⁻²²⁸ Holme *et al.* publikovali nález vyšší incidence neutropenie, stomatitidy a/nebo kardiomyopatie u pacientů s karcinomem prsu, kteří byli léčeni 24 hodinovou infúzí paclitaxelu a následně 48 hodinovou infúzí doxorubicinu, v porovnání s pacienty, u kterých bylo pořadí infúzí obrácené.⁷⁴ Tento fenomén byl vysvětlen kompeticí paclitaxelu s doxorubicinem o stejný biliární exkretční mechanismus, což vede ke snížení clearance doxorubicinu o 30 %.⁷⁴ Tento nález závislosti toxicity na pořadí infúzí v souvislosti s kombinací paclitaxelu a anthracyklinů byl následně potvrzen i dalšími autory. Gianni *et al.* prokázali významné zvýšení maximální plazmatické koncentrace a AUC doxorubicinu a doxorubicinolu při podání bolusu doxorubicinu po tříhodinové infúzi paclitaxelu.⁷⁵ Venturini *et al.* podávali paclitaxel v tříhodinové infúzi s následným intravenózním bolusem epirubicinu. Ve srovnání s podáním v opačném pořadí našli zvětšenou AUC spolu se sníženou clearance epirubicinu o 37 % resp. 25 %.⁸⁵ V souvislosti s těmito daty je doporučeno při kombinaci obou léčiv podávat dávku anthracyklinů před paclitaxelem, což brání zvýšení toxicity anthracyklinů. Ledviny a játra představují nejdůležitější orgány pro clearance řady cytostatik, lze proto obecně doporučit pečlivou a pravidelnou kontrolu renálních a hepatálních funkcí. Tabulka 4 uvádí doporučená dávkování při snížené funkci jater a ledvin, neboť otázky na úpravu dávky jsou v onkologii velmi frekventované.²²⁹⁻²³⁹

4.2 Farmakodynamické interakce

Farmakodynamické interakce mohou nastat v případě, že dvě nebo více léčiv kompetuje o jedno společné vazebné místo na receptoru, jejich farmakologická účinnost je tím ovlivněna, nedochází však k ovlivnění farmakokinetiky žádného z interagujících léčiv. Efekt farmakodynamických interakcí může být aditivní, synergický nebo antagonistický. Je známo, že leukovorin zvyšuje aktivitu fluorouracilu v léčbě kolorektálního karcinomu stabilizací terciárního komplexu fluorouracilu a thymidylátsyntetázy.⁹⁹

Naproti tomu podání glukokortikoidů společně s interleukinem-2 je příkladem antagonistické interakce.⁴ Předpokládá se, že glukokortikoidy inhibují produkci interleukinu-1 a dále blokují uvolnění interleukinu-2 (IL-2) a TNF (tumor necrosis factor). Z toho důvodu jsou glukokortikoidy kontraindikované v terapii melanomů a tumorů ledvin, kde hraje účinek IL-2 významnou roli. Vzhledem k tomu, že se dexamethason běžně používá spolu s antagonisty 5-HT₃ receptorů proti chemoterapií indukované nevolnosti a zvracení, je třeba zvolit místo dexamethasonu jinou antiemetickou alternativu.

Příkladem aditivní toxicity, pozorované při onkologické terapii, je současné podání trastuzumabu a doxorubicinu. Ve srovnání s monoterapií trastuzumabem u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu vykazuje kombináční terapie čtyřnásobné zvýšení rizika kardiální toxicity.⁶⁰ Farmakodynamické interakce mezi dvěma léčivy však nemusí vždy znamenat nevýhodný profil toxicity. Kearns et al. pozorovali, že při podání karboplatiny a paclitaxelu v kombinaci je incidence trombocytopenie nižší, než při podání karboplatiny v monoterapii. Dle mínění autorů paclitaxel moduluje stupeň trombocytopenie indukované karboplatinou a vykazuje ochranný vliv na destičky.

4.3. Farmaceutické interakce

Jiným druhem lékových interakcí jsou interakce farmaceutické. Týkají se inkompatibility léčiv, která jsou vzájemně kombinována v roztoku nebo přijdou do styku při infúzi. Jedno léčivo může změnit fyzikální nebo chemickou kompatibilitu druhého léčiva. Fyzikální inkompatibilita může nastat, pokud dojde po smíchání léčiv ke změně roztoku (tvorba sraženiny, zákalu nebo změna barvy).²⁰¹ Chemická inkompatibilita vede ke snížení účinnosti léčiva jeho inaktivací nebo odbouráním.²⁰¹ Příkladem je přidání mesny do infúzního roztoku cisplatin, které vede k inaktivaci cisplatin.²⁴⁰ Čtenáře odkazujeme na excelentní publikaci zabývající se interakcemi parenterálních směsí léčiv, autorem je Trissel.²⁴⁰

4.4. Ostatní speciální lékové interakce v onkologii

4.4.1. Methotrexát

Vzhledem širokému použití methotrexátu v onkologii, závislosti jeho cytotoxického účinku na metabolismu folátů a jeho významné metabolizaci a eliminaci játry resp. ledvinami, je zde potenciál lékových interakcí vysoký. Salicyláty, penicilínová ATB, sulfonamidy a probenecid soutěží s methotrexátem o tubulární exkreci, což vede ke zvýšeným hladinám methotrexátu a následné toxicitě. Navíc vytěsňují methotrexát z vazby na bílkoviny krevní plazmy, tento vliv je však relativně malý. Tato léčiva nesmějí být proto s ohledem na zvýšenou toxicitu podávána současně s methotrexátem.

Ovlivnění farmakokinetiky nebo farmakodynamiky jiných léčiv methotrexátem bylo popsáno jen v malém počtu případů.^{134-137, 149} Například biologická dostupnost 6-merkaptopurinu po perorálním podání je zvýšena současným perorálním podáním methotrexátu v dávce vyšší než 20mg/m² nebo současnou infúzí vysoké dávky methotrexátu. Vysoké dávky methotrexátu jsou rovněž dávány do souvislosti se zvýšenou eliminací phenytoinu, mechanismus je neznámý.¹⁴⁹ Orálně podaná antibiotika a cholestyramin mohou pravděpodobně snižovat absorpci orálně podaného methotrexátu, což může vést ke snížení jeho účinku.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Doporučuje se podávat methotrexát a výše uvedená léčiva s odstupem dvou až čtyř hodin. Při současné terapii methotrexátem a cyklosporinem se doporučuje pečlivý terapeutický Drug Monitoring.¹⁴⁴ Tabulka 4 shrnuje klinické lékové interakce mezi methotrexátem a ostatními léčivy.^{16,134-158,204}

U lékových interakcí, které vedou ke snížení clearance methotrexátu, je rozhodující monitorování hladin methotrexátu a aplikace adekvátních dávek leukovorinu (viz Tabulka 6). Zabráni se tak výraznému toxickému působení na kostní dřeň, mukózu nebo játra.^{242,254-265}

4.4.2 Warfarin

Tromboembolie je u onkologických pacientů nejčastější komplikací a druhou nejčastější příčinou úmrtí.²⁴²⁻²⁴³ Warfarin má u onkologických pacientů prokazatelně pozitivní vliv v prevenci a terapii tromboembolií.²⁴⁴⁻²⁴⁷ Po perorálním podání je více než 90% warfarinu rychle resorbováno v gastrointestinálním traktu.²⁴⁸ Warfarin má vysokou vazebnou afinitu k plazmatickým proteinům a je v převážné míře metabolizován játry prostřednictvím CYP P450-isoenzymů 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 a 3A4.²⁴⁸

V souvislosti s uvedenou farmakokinetikou warfarinu mohou látky, které ovlivňují rozsah absorpce, hepatální metabolismus výše uvedenými isoenzymy nebo vazbu na plazmatické proteiny, vést k ovlivnění antikoagulačního účinku warfarinu. Kupříkladu je dobře dokumentováno, že tamoxifen může potencovat účinek warfarinu inhibicí jeho metabolizace na CYP 3A4.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Naproti tomu nenalezli Yates *et al.* žádné klinicky významné interakce mezi 1 mg anastrozolu (známý inhibitor CYP 1A2, 2C9 a 3A4) a warfarinem v jednodávkové studii. Projevy gastrointestinální toxicity chemoterapie (stomatitis, diarrhoea) může ovlivnit absorpci warfarinu a snížit jeho terapeutický efekt.²⁴⁹ V souvislosti s léčivy s významnou vazbou na plazmatické proteiny, jako je např. bicalutamid a flutamid, bylo publikováno zvýšení protrombinového času při terapii warfarinem jeho vytěsněním z vazby na proteiny.^{19,111} Navíc trombocytopenie vyvolaná chemoterapií nebo onemocnění samotné (např. akutní promyelotická leukémie) mohou být faktorem, zvyšujícím riziko krvácení u onkologických pacientů.²⁵⁰

Pacienti s onkologickým onemocněním v hyperkoagulačním stavu nebo v pokročilém stadiu choroby a dále pacienti léčení hormonálně nebo chemoterapií, mohou však mít zvýšené riziko trombózy.²⁵¹⁻²⁵² U takto rizikových pacientů, kteří užívají warfarin současně s chemoterapií, je důležité rozpoznat klinicky signifikantní lékové interakce a předejít nedostatečnému efektu warfarinu nebo naopak krvácivým komplikacím. Tabulka 7 uvádí seznam cytostatik, u kterých byly popsány interakce s warfarinem včetně jejich předpokládaného základu.

5. Doporučení

Lékové interakce se u onkologických pacientů vyskytují pravděpodobně často, zůstávají však také často nerozpoznány. Vzhledem k interindividuální variabilitě, která může ovlivnit farmakokinetiku a s ohledem na rozličné stupně a druhy profilů toxicity nepřekvapuje, že lékových interakcí v onkologii přibývá. Interakce mezi léčivy mohou vyústit v příznivý nebo nepříznivý klinický efekt. Mechanismy těchto interakcí je možno orientačně rozdělit na farmakokinetické, farmakodynamické a farmaceutické. Na základě znalostí interakcí uvedených v této publikaci můžeme odhadnout, že 40 % nežádoucích lékových interakcí lze předpokládat, pokud s nimi klinický pracovník počítá. S cílem snížit výskyt lékových interakcí na minimum je nezbytná důsledná léková anamnéza pacienta. Tuto odpovědnost mají kliničtí pracovníci (lékař/lékárník), ale i pacient samotný. U všech klinických pracovníků v onkologii je nezbytná důkladná znalost farmakologie cytostatik i ostatních léčiv, stejně jako znalost relevantních onemocnění, které mohou ovlivnit pozitivně nebo negativně účinnost farmakoterapie. Onkologický farmaceut může převzít důležitou roli v onkologickém týmu tím, že rozpozná a určí možné lékové interakce u vysoce rizikových pacientů. Tato publikace, jak doufáme, přispěje k seznámení klinických pracovníků s nejčastějšími lékovými interakcemi v onkologii a poskytne informace o nejlepším způsobu práce s velkým počtem v praxi používaných cytostatik. V neposlední řadě i pacient samotný musí být dobře seznámen se svými léky a způsobem jejich použití.

6. Literatura

Zde čtenáře odkazujeme rovněž na originální práci, která je dostupná na webových stránkách ISOPP.

Tabulka 1: Účinné látky (INN), cytostatika a příbuzná léčiva (upraveno pro podmínky ČR)

Účinné látky	Příklady HVLP	Účinné látky	Příklady HVLP
aldesleukin (rIL-2)	Proleukin	idarubicin	Zavedos
alemtuzumab	MabCampath	ifosfamid	Holoxan
altretamin	Hexalen	imatinib mesylát	Glivec

(hexamethylmelamin)			
aminoglutethimid	Orimeten	interferon alfa-2a	Roferon-A
anastrozol	Arimidex	interferon alfa-2b	Introna
arsentrioxid	Trisenox, Amitrole	interleukin-2 (IL-2, aldesleukin)	Proleukin
asparagináza	Kidrolase	irinotecan (CPT-11)	Campto
bexaroten	Targretin	kapecitabin	Xeloda
bicalutamid	Casodex	karboplatina (CBDCA)	Carboplatin Ebewe, Carboplatin- Teva, Cycloplatin
bleomycin	Bleocin	karmustin (BCNU)	BiCNU
busulfan	Myleran	kladribin (2-CdA)	Leustatin
calciumfolinát (leukovorin)	Calciumfolinat Ebewe, Leucovorin Ca Lachema, Leucovorin Lederle	letrozol	Femara
chlorambucil	Leukeran	leuprorelin depot	Lucrin depot
chlormethin HCl (dusíkatý yperit)	Mustargen	levamizol	Decaris
cisplatina (CDDP)	Cisplatin Ebewe, Cisplatin-Teva, Platidiam	lomustin (CCNU)	Ceenu Lomustine
cyklofosfamid	Cyclophosphamide Orion, Cytosan, Endoxan	medroxyprogesteronacetát	Medroplex, Proverb
cytarabin (Ara-C)	Alexan, Cytosar	megestrolacetát	Megace, Megaplex
dakarbazin (DTIC)	Dacarbazin Lachema	melfalan	Alkeran
daktinomycin (aktinomycin D)	Cosmegen for inj.	merkaptopurin (6-MP)	Puri-Nethol
daunorubicin	Cerubidine	methotrexát	Methotrexat Ebewe, Methotrexat Lachema, Methotrexate Lederle, Methotrexate- Teva
daunorubicin (liposomální)	DaunoXome	methylprednisolon	Medrol, Depo-Medrol, Solu-Medrol
denileukin diftitox	Onak	mitomycin C	Mitomycin C Kyowa
dexamethason	Dexamethazon Léčiva, Dexamed,	mitoxantron	Refador

	Dexona, Fortecortin 4		
docetaxel	Taxotere	nilutamid	Anandron
doxorubicin	Adriblastina CS, Doxolem, Doxorubicin Ebewe, Doxorubicin Lachema, Doxorubicin-Teva	paklitaxel	Paxene, Taxol
doxorubicin liposomální	Caelyx	pentostatin (2-deoxykoformycin)	Nipent
epirubicin	Epirubicin Ebewe, Farmorubicin	porfimer (fotofrin)	Photofrin
estramustinfosfát	Estracyt	prednison	Prednison Léčiva, Rectodelt
etopozid (VP-16)	Etoposid Ebewe, Etoposide-Teva, Lastet, Vepesid	prokarbazin	Natulan
exemestan	Aromasin		
fluorodeoxyuridin (FUDR)	Floxuridin	rituximab	MabThera
fludarabin	Fludara	streptozocin	Zanosar
fluorouracil (5-FU)	5-fluorouracil Ebewe, Fluoro-uracil ICN, Fluorouracil- Teva, La-Fu 50 mg/ml	tamoxifen	Nolvadex, Tamifen, Tamoplex, Tamoxifen Ebewe, Tamoxifen Lachema, Tamoxifen- Ratiopharm, Zitazonium
fluoxymesteron	Halotestin	temozolomid	Temodal
flutamid	Andraxan, Apo- flutamide, Flucinom, Flutaplex, Prostandril, Prostandril Pliva	tenipozid	Vumon
fulvestrant	Faslodex	testolakton	Teslac
gemcitabin	Gemzar	thalidomid	Thalomid
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	thioguanin	Lanvis
goserelinacetát	Zoladex	thiotepa	Thiotepa Lederle
hydroxyurea	Litalir	topotecan	Hycamtin
ibritumomab tiuxetan	Zavalin	toremifen	Fareston

idarubicin	Zavedos	tositumomab I-131	Bexxar
ifosfamid	Holoxan	trastuzumab	Herceptin
gemcitabin	Gemzar	tretinoin (ATRA)	Vesanoid
gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	trimetrexatgluconat	Neutrexin
goserelinacetát	Zoladex	triptorelin	Decapeptyl
hydroxyurea	Litalir	vinblastin	Vinblastin- Richter, Vinblastin-Teva
goserelinacetát	Zoladex	vinkristin	Citomid, Vincristin Liquid-Richter, Vincristine-Teva
hydroxyurea	Litalir	vinorelbin	Navelbine, Navelbine Oral
ibrutumomab tiuxetan	Zavalin		

Tabulka 2. Lékové interakce mezi protinádorovými léčivy a dalšími látkami

Cytostatikum	Současná aplikace s	Efekt	Možný mechanismus	Doporučení pro terapii	Lit.
Aldesleukin (IL-2)	Glukokortikoidy	↓ protinád. účinku IL-2	Dexamethason (DEX) inhibuje IL-2 indukované uvolnění TNF → antagonizace účinku IL-2.	Pokud možno nepodávat současně. Je-li třeba DEX jako antiemetikum, zvolit raději jiné alternativy.	4
	Inhibitory proteáz ^a (PI)	↑ zvýšení toxicity PI	IL-2 indukuje tvorbu IL-6 → inhibice metabolismu inhibitorů proteáz (PI) na CYP3A4 → ↑ AUC o 75% (např. u indinaviru).	Při zahájení a po ukončení terapie interleukinem může být nutná úprava dávky PI.	5
	Dacarbazin (DTIC)	Možné ↓ účinku DTIC	↓ AUC DTIC díky ↑ jeho clearance.	Klinický význam lze obtížně stanovit, obě látky se aplikují v terapii melanomu.	6
Altretamin (HMX)	Fenobarbital (může platit i pro další induktory CYP3A4) ^c	↓ protinádorového účinku	↑ metabolismu HMX na CYP 450.	Kombinaci se vyhnout nebo požit jiná antikonvulsiva bez enzymové indukce	7
	Cimetidin	↑ toxicity HMX	Inhibice enzymů P450 → ↑ t _{1/2} a letální dávky studovány na zvířatech.	Nepodávat cimetidin. Jiné H ₂ blokátory mohou být použity (ranitidin).	8
Amino-glutethimid	Tamoxifen	↓ koncentrace tamoxifenu → může ↓ protinádorovou účinnost tamoxifenu	↑ metabolismu enzymy P450	Klinický význam minimální, neboť se obě léčiva v klinické praxi kombinují velmi zřídka.	9
	Medroxy-progesteron	↓ protinádorového účinku	↑ metabolismu enzymy P450	Klinický význam minimální, neboť se obě léčiva v klinické praxi kombinují velmi zřídka.	10
	Warfarin	Viz Tabulka 7			11-12
	Theofylin	↓ účinku theofylinu	↑ clearance theofylinu o	Sledování	13

			32% indukci hepatálního metabolismu enzymy P450.	bronchodilatačního účinku a sledování plazmatické hladiny theofylinu, je-li z klinického hlediska třeba.	
	Dexamethason (DEX)	↓biologické aktivity DEX → může ↓ protinádorový, účinek, efekt při otoku mozku, antiemetický účinek	↓eliminačního poločasu o dvojnásobek a ↑clearance dexamethasonu indukci hepatálního metabolismu enzymy P450.	↑dávky dexamethasonu může být nutné pro dosažení adekvátního terapeutického účinku (např. při redukci otoku mozku, stejně i u protinádorové a antiemetické aplikace.	14
Anastrozol	Warfarin	Viz Tabulka 7			15
Asparagináza (ASP)	Methotrexat (MTX)	Aplikace ASP před nebo současně s MTX může ↓účinek MTX	ASP inhibuje proteosyntézu a brání nástupu S-fáze buněčného cyklu → ↓účinek MTX	Aplikace ASP krátce po MTX nebo 9-10 dní před MTX.	16
	Vinkristin (VCR)	Aplikace ASP současně nebo krátce před VCR: ↑riziko neurotoxicity VCR.	Pravděpodobně způsobeno snížením metabolizace vinkristinu vlivem ASP na jaterní funkci.	Aplikace VCR před ASP.	17
	Teniposid	Zvýšení podílu volného teniposidu → ↑toxicita	ASP ↓tvorbu albuminu → ↓vazby teniposidu na bílkoviny krevní plazmy.	Sledování potenciální lékové toxicity, může být nutné modifikovat dávku teniposidu.	18
Bicalutamid	Warfarin	Viz Tabulka 7			19
Bleomycin (BLM)	Cisplatina (CDDP) (pokud kumulativní dávka CDDP přesáhne 300 mg/m ²)	↑riziko plicní toxicity	CDDP může zpomalit eliminaci BLM ↓glomerulární filtrace.	Kontrola ledvinných funkcí a úprava dávek bleomycinu dle clearance kreatininu (viz Tabulka 7). Pečlivá observace známek/příznaků plicní toxicity.	20-22
Busulfan (BUS)	Cyklofosfamid (CTX) (pokud je CTX aplikován dříve než 24 h po poslední dávce BUS).	↑incidence venózního venookluzivního onemocnění a mukositivity. ↓účinku CTX	Aplikace CTX dříve než 24 h po BUS → ↓biologického poločasu CTX, dále ↓konverze na aktivní metabolity 4-hydroxycyclophosphamidu.	Aplikace CTX s odtupem nejméně 24 h od poslední dávky BUS.	23
	Fosfentyoin nebo fentyoin	Může ↓koncentrace BUS o ≥15%	Podkladem je indukce glutathion-S-transferázy.	Nejistý klinický význam, obě léčiva se používají v rámci transplantačních protokolů současně. Sledovat klinickou účinnost.	24
	Itrakonazol (platí i pro ostatní potentní CYP3A4 inhibitory) ^b	Může ↑toxické nežádoucí účinky BUS, jako např. venózní venookluzivní onemocnění nebo plicní fibrózu.	↓clearance BUS až o 25% a ↑AUCs busulfanu > 1500 μmol/l/min u několika pacientů, podkladem je inhibice metabolismu na CYP3A4.	Sledování klinické toxicity jako např. venózní venookluzivní onemocnění a plicní toxicita u transplantačních protokolů. Sledování plazmatické hladiny je na zvážení, k prevenci nepřiměřené toxicity musí být hodnota AUC <1500 μmol/l/min.	25

	Thioguanin	↑ riziko jaterní nodulární regenerativní hyperplasie, jícnových varixů a portální hypertenze	Neznámý	Sledování jaterních parametrů, známek/symptomů jaterní toxicity (portální hypertenze, jícnové varixy, ascites, splenomegalie, GIT krvácení). Podávání léčiva při projevech toxicity přerušit. Pozn.: klinický význam není velký, obě látky se u chronické myeloidní leukémie kombinují jen zřídka.	
Cisplatina (CDDP)	Bleomycin (BLM) (při podání kumulativní dávky CDDP >300 mg/m ²)	↑ rizika plicní toxicity	CDDP může zpomalit eliminaci BLM díky ↓glomerulární filtrace	Sledovat ledvinné funkce a dávky bleomycinu přizpůsobit clearance kreatininu (viz Tabulka 7). Pečlivá observace známek/symptomů plicní toxicity.	20-22
	Docetaxel (pokud je podán po CDDP)	Pozorována silněji vyjádřená myelosuprese. Při současném podání ↑riziko periferní neuropatie.	Infúze docetaxelu následně po CDDP vede ke ↓clearance docetaxelu. Možný aditivní efekt.	Nejprve aplikovat docetaxel, následně CDDP. Pečlivé sledování pacienta na známky/symptomy neuropatie.	38-40
	Vinorelbin	↑incidence granulocytopenie stupně III & IV.	Možný aditivní efekt.	Pečlivé sledování krevního obrazu.	41
	Ifosfamid	↑riziko neurotoxicity, hematotoxicity a tubulární nefrotoxicity ifosfamidu.	Cisplatinou indukovaná nefropatie →zhoršená clearance metabolitů ifosfamidu → ↑toxicita.	Kontrola ledvinných funkcí a úprava dávek ifosfamidu dle clearance kreatininu. Masivní hydratace a podání mesny k prevenci urotoxicity.	42-44
	Topotecan (TOPO)	Při aplikaci dávek TOPO >0,75 mg/m ² den 1-5 a dávky CDDP >50 mg/m ² vede pořadí s CDDP v den 1 před TOPO k výraznější myelosupresi, než při podání CDDP v den 5.	Vyplývá z ↓clearance TOPO způsobené CDDP a subklinické nefrotoxicity.	Aplikovat CDDP v den 5 následně po TOPO, pokud je dávka TOPO >0,75 mg/m ² a dávka CDDP >50 mg/m ² , aplikovat G-CSF.	45
	Rituximab nebo jiné substance se známou nefrotoxicitou (např. aminoglykosidy, amfotericin B, ciclosporin, tacrolimus)	↑riziko rozvoje ledvinné insuficience	Aditivní poškození ledvin	Pečlivé sledování renálních funkcí. Před aplikací, během ní a po ní hydratace minimálně 2 l tekutiny. Případný deficit K ⁺ a Mg ²⁺ upravit před podáním obou substancí.	46-49
	Aminoglykosidy (AMGs) nebo kličková diuretika	↑riziko ototoxicity, pokud je cisplatina podaná příliš brzy během terapie aminoglykosidy.	Závažnější poškození sluchu	Léčbu cisplatinou zahájit až po ukončení terapie AMGs. Pečlivé sledování sluchu.	50-52
	Paclitaxel	Způsobuje výraznější	Aplikace CDDP před	Aplikace paclitaxelu před	53

	(TAX), pokud je jeho infúze podaná během 24 h po aplikaci cisplatinu	neutropenii.	paclitaxelem ↓clearance TAX o 25%.	CDDP.	
	Antikonvulsiva (fenytoin, kys. valproová, karbamazepin)	↓sérová koncentrace antikonvulsiva →↑ riziko křeč. záchvatů	Pravděpodobně na základě ↓absorpce antikonvulsiva	Pečlivé sledování křečové aktivity a je-li třeba, úprava dávky antikonvulsiva pro udržení jeho terapeutické hladiny.	54-55
Cyklofosfamid (CTX)	Busulfan (BUS), pokud je CTX aplikován dříve, než 24 h po poslední dávce BUS.	↑incidence venózní venokluzivní choroby a mukositivity. ↓účinek CTX	Aplikace CTX <24 h po BUS →↓clearance a ↑biologického poločasu CTX, dále ↓systémové expozice aktivními metabolity 4-hydroxycyklofosfamid.	Aplikace CTX nejméně s odstupem 24 h po poslední dávce BUS.	23
	Digoxin	↓sérových koncentrací digoxinu → účinek digoxinu ↓	Vysokodávková terapie CTX ↓absorpce digoxinu v tabletové formě o 45%.	Tablety digoxinu nahradit tekutou aplikační formou. Sledování tepové frekvence, symptomů kardiální insuficience a hladin digoxinu, pokud existuje klinická indikace.	35
	Cimetidin	↑myelotoxicita CTX	Současná aplikace cimetidinu v studiích na zvířatech ↑ $t_{1/2}$ a AUC CTX jiným mechanismem než inhibicí P450.	Vyhnout se použití cimetidinu. Jiné H ₂ -blokátory mohou být použity (ranitidin).	56-57
	Paclitaxel (pokud je infúze TAX aplikovaná dříve než 24 h po CTX nebo později než 72 h před CTX).	↑závažnosti neutropenie, trombocytopenie a mukositivity.	U žádného z obou léčiv nebyly při sekvenční terapii zjištěny změny farmako-kinetických parametrů.	Nejprve aplikace CTX, následně TAX.	58-59
	Trastuzumab	Existují reference o ↑kardiotoxicitě	Možný aditivní účinek	Pečlivé sledování kardiální funkce	60
	Fenobarbital	↑míra biotransformace na aktivní metabolity, 4-hydroxycyklofosfamid 2-3 násobně, bez zvýšení celkového množství metabolitů	Indukce metabolismu cyklofosfamid na CYP3A4.	Klinický význam zanedbatelný, celkové množství vytvořených metabolitů se nemění.	61
	Pentostatin	Současné použití s CTX ve vysokodávkovém režimu →letální kardiotoxicita	Podkladem je zřejmě ovlivnění metabolismu adenosinu.	Kombinaci vyloučit.	62
Cytarabin	Digoxin	↓sérová hladina digoxinu →↓účinek	Vysoké dávky cytarabinu ↓absorpce digoxinu v tabletové formě o 45%.	Tablety digoxinu nahradit tekutou aplikační formou. Sledování tepové frekvence, symptomů kardiální insuficience a hladin digoxinu, pokud existuje klinická indikace.	
Daunorubicin	Trastuzumab	↑kardiotoxicity s trastuzumabem	Možný aditivní účinek	Pečlivé sledování kardiální funkce a známek/symptomů	60

				kardiotoxicity.	
Dexamethazon	Interleukin-2 (IL-2)	↓protinádorového účinku IL-2	Dexamethazon (DEX) inhibuje uvolňování TNF indukované IL-2 →antagonizace farmakologického účinku IL-2.	Pokud možno nepodávat současně. Je-li třeba DEX jako antiemetikum, zvolit raději jiné alternativy.	4
	Inhibitory CYP3A4	Mohou ↑supresivní účinek na nadledviny	Mohou ↑hladinu DEX snížením hepatálního metabolismu na CYP3A4.	Může být nutné sledování plazmatické hladiny kortizonu. Při dlouhodobé aplikaci sledování známek klinické toxicity a ↑incidence infekcí.	63
	Potentní induktory CYP3A4	Mohou ↓supresivní účinek na nadledviny nebo ↓antiedematózní účinek při edému mozku	Mohou ↓hladinu DEX snížením hepatálního metabolismu na CYP3A4.	Pokud je DEX použit k terapii edému mozku nebo zánětu, může být nezbytné ↑jeho dávky.	64-66
	Irinotecan (CPT-11)	↑clearance CPT-11 →↓klinické účinnosti	Pravděpodobným podkladem je potenciální↑biliární exkrece léčiva a jeho metabolitů SN-38 nebo indukce metabolismu CPT-11 na CYP3A4	Sledování protinádorové účinnosti a ↑dávky CPT-11 může být nezbytné, pokud je nutná současná aplikace (např. mozkový nádor). . Je-li třeba DEX jako antiemetikum, zvolit raději jiné alternativy.	
Docetaxel (DOC)	Cisplatina (CDDP)	Vyšší incidence silněji vyjádřené myelosuprese. ↑riziko periferních neuropatií	Infúze docetaxelu po CDDP vede k ↓clearance docetaxelu. Možný aditivní účinek.	Doporučuje se aplikace docetaxelu a následně CDDP. Pečlivé sledování neurotoxicity (mravenčení extremít, bolesti)	38-40
	Topotecan	Aplikace topotecanu v den 1 až 4 a docetaxel (DOC) v den 4 vede ve srovnání s totožným schématem, ale s DOC v den 1 k ↑incidenci neutropénie.	Podkladem je 50% ↓clearance DOC, pravděpodobně inhibice hepatálního metabolismu DOC vlivem topotecanu na CYP3A4	Dávka DOC v den 1 & topotecan v den 1-4.	68
	Inhibitory CYP3A4	↑riziko myelosuprese	Pravděpodobným podkladem je ↓metabolismu DOC na P450 CYP3A4	Sledování ↑incidence myelosuprese, periferní neuropatie, myalgie, únavnosti	69
	Doxorubicin (DOXO)	Aplikace docetaxelu po DOXO ve srovnání s monoterapií docetaxelem →AUC docetaxelu ↑o 50-70% →může ↑jak klinickou účinnost, tak toxicitu	Pravděpodobným podkladem je vliv na hladiny mikrozomálních jaterních enzymů.	Pečlivé sledování známek ↑incidence klinické toxicity, včetně myelosuprese, neurotoxicity, myalgie a únavnosti.	70
	Vinorelbin (NAV)	Následná aplikace docetaxelu po NAV →↑plazmatické hladiny NAV → ↑závažnost neutropenie ve srovnání s obráceným pořadím.	↑plazmatické hladiny NAV na podkladě snížené clearance NAV. Žádné rozdíly mezi oběma protokoly ve změnách Cmax, clearance nebo AUC u docetaxelu.	Nejprve aplikace docetaxelu, následně NAV.	71
Doxorubicin (DOXO)	Ciclosporin-vysokodávková terapie	↑AUC DOXO o 48% a AUC doxorubicinolu o 443%, DOXO	Ciclosporin interferuje s transportním P-glykoproteinem a inhibuje	↓dávky DOXO může být nezbytné, nemá-li dojít k výrazné myelosupresi.	72-73

		clearance ↓ o 37% → ↑závažnost myelosuprese, neurotoxicity, jak bylo pozorováno.	selektivně enzymatický systém cytochromu P- 450.	Sledování známek/symptomů ↑neurotoxicity (zmatenost, bolesti hlavy, kóma, záchvaty křečí).	
	Paclitaxel	↑riziko neutropenie, stomatitis a kardiomyopatie.	Při podání infuze DOXO do 48 h po infúzi TAX → ↓DOXO clearance →pravděpodobně konkurence o biliární exkreční mechanismy.	DOXO nutno podat před paclitaxelem. Kumulativní dávka DOXO při současné aplikaci paclitaxelu musí být omezena na 360 mg/m ² .	74-76
	Docetaxel	Aplikace docetaxelu po DOXO ve srovnání s monoterapií docetaxelem →AUC docetaxelu ↑o 50-70% →může ↑jak klinickou účinnost, tak toxicitu	Pravděpodobně zkříženým účinkem na úroveň jaterních mikrosomálních enzymů.	Pečlivé sledování známek ↑incidence klinické toxicity, včetně myelosuprese, neurotoxicity, myalgie a únavnosti.	70
	Trastuzumab	4x ↑riziko kardiální toxicity ve srovnání s monoterapií trastuzumabem	Možné aditivní působení	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií!	60
	Streptozocin	↑t _{1/2} DOXO a ↓ clearance DOXO → ↑riziko leukopénie a trombocytopenie	Pravděpodobným podkladem je inhibice hepatálního metabolismu doxorubicinu	↓dávky DOXO, pokud je aplikován současně streptozocin a doxorubicin.	77
	Valspodar (PSC-833)	↓clearance DOXO a jeho aktivních metabolitů →↑toxicity DOXO	Pravděpodobným podkladem je blokáda transportního P- glykoproteinu.	↓dávky DOXO až o 75% může být nutné, pokud se podává současně s valspodarem.	78-79
	Thalidomid	↑riziko hluboké žilní trombózy >6-ti násobné u pacientů s mnohočetným myelomem, srovnáváno s pacienty, kteří dostávají chemoterapii bez doxorubicinu.	Neznámý. Pravděpodobně aditivní trombogenní aktivita doxorubicinu.	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií!	80-81
	Merkaptopurin (6-MP)	Doxorubicin ↑riziko hepatotoxicity 6-MP	Pravděpodobně na podkladě dřívějšího podávání 6-MP.	Sledování jaterních parametrů a známek- symptomů hepatotoxicity během a po současné aplikaci.	82-8
Epirubicin (EPI)	Cimetidin	↑střední AUC EPI o 50% →↓plasmatické clearance EPI o 30% →↑riziko toxicity EPI	Pravděpodobně na podkladě inhibice hepatálního metabolismu cimetidinem.	Vyhnut se použití cimetidinu během terapie EPI. Jiné H ₂ -blokátory mohou být použity (ranitidin).	84
	Paklitaxel (TAX)	Aplikace TAX následovaná aplikací EPI ↑AUC & ↓clearance EPI o 37% resp. 25%, srovnáváno s opačným pořadím →prodloužená neutropenie	Pravděpodobný podklad: 1) změna rozdělení epirubicinu v plazmě 2) inhibice transportního P-glykoproteinu cremophorem, pomocnou látkou v přípravku s paklitaxelem →↓eliminace EPI	EPI musí být v klinické praxi podáno vždy před TAX.	85

Estramustin	Vápník a mléčné produkty	↓terapeutická účinnost EST.	↓absorpce estramustinu vzhledem k tvorbě komplexu vápníku a fosfátu.	Užívat estramustin 1 hodinu před nebo 2 hodiny po požití mléčných produktů nebo vápníku.	86
Etoposid (ETO)	Vysokodávková terapie cyklosporinem (5-21 mg/kg) nebo hladiny cyklosporinu >2000 ng/ml)	80% ↑AUC & 38% ↓clearance ETO →↑leukopenie	Pravděpodobně na podkladě inhibice transportního P-glykoproteinu v normální tkáni cyklosporinem.	Doporučená redukce dávky ETO o 40% u dětí & o 50% u dospělých při současném použití s vysokými dávkami cyklosporinu.	87-90
	Karmustin v rámci protokolu pro transplantaci kostní dřeně	↑riziko hepatotoxicity (toxické účinky se objevují 1-2 měsíce po zahájení terapie, aniž by došlo ke zlepšení protinádorové účinnosti)	Možné aditivní působení	Nekombinovat obě látky, nebyla pozorováno zlepšení terapeutické odpovědi, toxicita se však zvyšuje.	36
	Valspodar (PSC-833)	Současné použití →↓clearance ETO o 40-60% →↑toxicity ETO.	Pravděpodobně na podkladě inhibice transportního P-glykoproteinu v normální tkáni cyklosporinem.	Redukce dávky ETO až o 66% může být nutná při současném použití valspodaru.	91-93
	Antikonvulziva indukující CYP3A4 (phenytoin, phenobarbital) ^c	Signifikantní ↑clearance ETO na 170% v pediatrii →↓terapeutické účinnosti ETO	Podkladem je potentní indukce hepatálního metabolismu ETO na prostřednictvím CYP3A4	Pokud možno, použít jiná antikonvulziva bez CYP3A4 indukujících vlastností.	94
	Warfarin	Viz Tabulka 7			95-96
Fludarabin	Pentostatin	Byla publikována těžká nebo fatální plicní toxicita	Neznámý	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií.	97-98
Fluorouracil (5-FU)	Leukovorin	↑cytotoxického účinku, ale rovněž ↑incidence toxicity	↑cytotoxicity vůči nádorovým buňkám prostřednictvím maximalizování vazby formou komplexu thymidylátsyntetáza-fluorouracil →↑inhibice thymidylátsyntetázy	Obvykle společné podávání pro ↑cytotoxické aktivity. Sledování ↑myelosuprese, diarrhoe, syndromu rukánoha.	99
	Levamisol	↑cytotoxicita, ale zároveň incidence hepatotoxicity & neurotoxicity	Antifosfatázová aktivita levamisolu může ↑cytotoxicitu 5-FU.	Sledování ↑myelosuprese, diarrhoe, hand and foot syndromu, neurotoxicity & známek/symptomů hepatotoxicity.	100
	Methotrexat (MTX)	↓cytotoxické účinnosti MTX v případě podání 5-FU před MTX.	Přeměna redukováných folátů na dihydrofoláty je blokována	Aplikace MTX před 5-FU	101
	Metronidazol	↑riziko toxicity 5-FU o 25%. (dřeňový útlum, ulcerace ústní sliznice, nevolnost/zvracení). Nebylo pozorováno žádné ↑protinádorové účinnosti.	Souvislost se ↓clearance 5-FU.	Vyloučit pokud možno současné podávání.	102
	Warfarin	Viz Tabulka 7			103-107
	Hydroxyurea	Vysoká incidence (21%) neurotoxicity.	Pravděpodobně způsobeno inhibicí	Vyloučit použití této kombinace.	108

		Ve studii nebylo pozorováno žádné ovlivnění nádoru.	přeměny 5-FU na jeho aktivní metabolity a akumulaci neurotoxinů.		
	Cimetidin (orálně)	↑riziko toxicity 5-FU	↑AUC 5-FU pravděpodobně inhibicí jaterního metabolismu a průtoku krve játry.	Použití jiných H2-blokátorů, jako např. ranitidinu nebo famotidinu.	109
	Thalidomid	↑riziko venózní tromboembolie	Neznámý, pravděpodobně na podkladě zmnožených poškození cévního endotelu vlivem 5-FU →vede k thalidomidem zprostředkované trombóze	Vyloučit použití této kombinace, nebylo zjištěno žádné zlepšení protinádorové účinnosti mezi 5-FU, gemcitabinem a thalidomidem.	110
Flutamid	Warfarin	Viz Tabulka 7			111
Gemcitabin	Warfarin	Viz Tabulka 7			112
	Paclitaxel	Možné ↓účinku u nádoru prsu	V kulturách buněk nádoru prsu lze pozorovat antagonistickou interakci	Nepoužívat tuto kombinaci v terapii nádoru prsu mimo rámec klinických studií.	113
Hydroxyurea	Didanosin a/nebo stavudin	Může ↑riziko pankreatitidy nebo těžké periferní neuropatie	Hydroxyurea ↑účinek nukleosidových analogů →potenciace intracelulární toxicity didanosinu nebo stavudinu, jako např. pankreatitida.	Pečlivé sledování známek/symptomů pankreatitidy a kontrola hladin amylázy/lipázy, pokud je klinická indikace; sledování známek/symptomů periferní neuropatie (mravenčení, pocit hluchoty, neuralgie)	114
	Fluorouracil (5-FU)	Vysoká incidence (21%) neurotoxicity. Ve studii nebylo pozorováno žádné ovlivnění nádoru.	Pravděpodobně způsobeno inhibicí přeměny 5-FU na jeho aktivní metabolity a akumulaci neurotoxinů.	Vyloučit použití této kombinace.	108
Idarubicin	Trastuzumab	Může ↑riziko kardiotoxicity	Možné aditivní působení	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií.	60
Ifosfamid	Cisplatina (CDDP)	↑riziko neurotoxicity, hematotoxicity a tubulární nefrotoxicity ifosfamidu.	Cisplatinou indukovaná nefropatie →zhoršená clearance metabolitů ifosfamidu → ↑toxicita.	Kontrola ledvinných funkcí a úprava dávek ifosfamidu dle clearance kreatininu. Masivní hydratace a podání mesny k prevenci urotoxicity.	42-44
	Warfarin	Viz Tabulka 7			115
	Ketoconazol (CYP3A4 inhibitory) ^b	Může ↓hladinu 4-hydroxyifosfamidu, aktivního metabolitu ifosfamidu.	Na podkladě inhibice hepatální metabolizace a vzniku aktivních metabolitů.	Sledování klinické účinnosti/toxicity.	116
	Rifampicin (CYP3A4 induktory) ^c	↑míry biotransformace ifosfamidu na 4-hydroxyifosfamid (aktivní metabolit) →avšak žádná změna AUC hydroxyifosfamidu.	Na podkladě zvýšené clearance ifosfamidu indukci CYP3A4 a CYP2B6	Klinické lékové informace je pravděpodobně nevýznamná.	116
Imatinib (mesylát)	CYP3A4 inhibitory ^b	Možné ↑hladin imatinibu →↑toxicity, jako např. neutropenie	Inhibice hepatálního metabolismu imatinibu na CYP3A4	Sledování klinické účinnosti/toxicity a případná úprava dávky	117-119
	CYP3A4	Možné ↓hladin	Indukce hepatálního	Sledování klinické	117-

	induktory ^c	imatinibu →↓klinické účinnosti	metabolismu imatinibu na CYP3A4	účinnosti/toxicity a případná úprava dávky	119
	Warfarin	Viz Tabulka 7			117-119
	Simvastatin a další statiny (atorvastatin, cerivastatin, lovastatin)	↑střední c_{max} a AUC simvastatinu →↑riziko rhabdomyolýzy & ostatní toxicity související se statiny.	Inhibuje hepatální metabolismus simvastatinu na CYP3A4.	Sledování CK, sérového kreatininu, známek svalové slabosti, letargie.	117-119
	Léčiva, která jsou substrátem pro CYP2C9 ⁱ	Možné ↑hladiny interagujícího léčiva →↑riziko toxicity	Imatinib je potentní inhibitor CYP2C9 →inhibice hepatálního metabolismu.	Sledování klinické účinnosti/toxicity a případná úprava dávky.	117-119
	Léčiva, která jsou substrátem pro CYP2D6 ^h	Možné ↑hladiny interagujícího léčiva →↑riziko toxicity	Imatinib je potentní inhibitor CYP2D6 →inhibice hepatálního metabolismu.	Sledování klinické účinnosti/toxicity a případná úprava dávky.	117-119
Interferon-α (IFN)	Theofylinu	↑hladiny theofylinu o 100% →↑rizika toxicity theofylinu, zvláště u pacientů, kteří jsou „fast metabolizers“ theofylinu	Neznámý. Interferony mohou inhibovat aktivitu hepatálních enzymů P450.	Sledování klinické účinnosti/toxicity theofylinu. Sledování hladin theofylinu a případná úprava dávky, pokud je klinická indikace.	120
	Zidovudin	↑riziko hematologické toxicity	Aditivní hematologické působení.	Při podávání zidovudinu může být nutná redukce dávky nebo ukončení terapie IFN.	121
Irinotecan (CPT-11)	Ketoconazol (může platit i pro ostatní potentní CYP3A4 inhibitory) ^b	↑AUC látky SN-38 o 109% →↑toxicity CPT-11.	Inhibice metabolismu CPT-11 na CYP3A4.	Při co-aplikaci s potentními CYP3A4 inhibitory je doporučeno 4 násobné snížení dávky CPT-11.	122
	Třezalka (může platit i pro ostatní potentní CYP3A4 induktory) ^c	↓koncentrace CPT-11 o 40%, tento efekt přetrvává >3 týdny →↓účinnost CPT-11.	Podkladem je silná indukce hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Vyloučit užívání preparátů z třezalky během terapie CPT-11.	123
	Phenytoin (může platit i pro ostatní CYP3A4 induktory nebo antikonvulziva).	↓AUC CPT-11 & SN38 o 63% resp. 60%.	Podkladem je silná indukce hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Pokud jsou podávána antikonvulziva indukující enzymy, může být nutné ↑dávky CPT-11 zřejmě až o 50%. K zamezení vzniku této klinicky významné interakce se doporučuje použití antikonvulziv neindukujících enzymy.	124-126
	Dexamethazon	↑clearance CPT-11 →↓klinické účinnosti	Pravděpodobným podkladem je potenciální ↑biliární exkrece léčiva a jeho metabolitů SN-38 nebo indukce metabolismu CPT-11 na CYP3A4	Sledování protinádorové účinnosti a ↑dávky CPT-11 může být nezbytné, pokud je nutná současná aplikace (např. mozkový nádor). Je-li třeba DEX jako antiemetikum, zvolit raději jiné alternativy.	67
Kapcitabin (CAP)	Warfarin	Viz Tabulka 7			27
Karboplatina (CBDCA)	Paklitaxel (TAX)	Ve srovnání s pacienty léčenými CBDCA	Neznámý. Ve studii nebyly pozorovány žádné	Výběr léku závisí na odlišných terapeutických	28-31

		v monoterapii, byla pozorována snížená incidence trombocytopenie u pacientů, kteří dostávali kombinaci CBDCA a TAX.	změny farmakokinetiky obou látek.	schématech a rozdílných profilech toxicity, (např. karboplatina v monoterapii ovariálního karcinomu vykazuje ve srovnání s kombinací CBDCA a TAX stejné celkové přežití při sníženém profilu nehematologické toxicity).	
Karmustin (BCNU)	Cimetidin	↑myelosuprese a protinádorová účinnost	Cimetidin ovlivňuje clearance BCNU inhibicí metabolismu cestou enzymů CYP P450.	Vyloučit aplikaci cimetidinu. Mohou být podány jiné H2 blokátory (ranitidin).	32-34
	Digoxin	↓sérové hladiny digoxinu →může ↓klinickou účinnost digoxinu	Vysokodávková terapie BCNU ↓absorpci digoxinu v tabletové formě o 45%.	Tablety digoxinu nahradit tekutou aplikační formou. Sledování tepové frekvence, symptomů kardiální insuficience a hladin digoxinu, pokud existuje klinická indikace.	35
	Etoposid v rámci vysokodávkové terapie transplantačního protokolu	↑riziko hepatotoxicity (toxické účinky se objevují 1-2 měsíce po zahájení terapie, aniž by došlo ke zlepšení protinádorové účinnosti)	Možné aditivní působení	Nekombinovat obě látky, nebyla pozorováno zlepšení terapeutické odpovědi, toxicita se však zvyšuje.	36
	Fenobarbital (chronické podávání)	↓protinádorové účinnosti karmustinu v modelu na zvířeti	Chronické orální dávky fenobarbitalu pravděpodobně způsobují změny jaterních enzymů →↑clearance BCNU. Pozn.: ve studiích nebyly nalezeny žádné interakce mezi BCNU a fenytoinem, dexamethasonem, nebo methylprednisolonem.	Vyloučit použití této kombinace! Fenytoin lze použít jako alternativní antikonvulsivum.	37
Letrozol	Tamoxifen	↓koncentrace letrozolu o 38%→možné ↓účinku letrozolu	Pravděpodobně indukci enzymů metabolizujících letrozol vlivem tamoxifenu.	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií.	127
Levamizol	Fluorouracil (5-FU)	↑cytotoxicita, ale zároveň incidence hepatotoxicity & neurotoxicity	Antifosfatázová aktivita levamisolu může ↑cytotoxicitu 5-FU.	Sledování ↑myelosuprese, diarrhoe, hand and foot syndromu, neurotoxicity & známek/symptomů hepatotoxicity.	100
	Rifampicin	↓klinického účinku rifampicinu	Levamizol vytěsňuje rifampicin z jeho vazby na plazmatické bílkoviny →↑ volného podílu rifampicinu o trojnásobek →↑clearance rifampicinu	Pokud je to možné, nepoužívat tuto kombinaci.	128
Lomustin	Cimetidin	↑myelosuprese	Pravděpodobně na podkladě inhibice metabolismu lomustinu.	Vyloučit použití cimetidinu. Jiné H ₂ -blokátory mohou být použity.	129
	Phenobarbital	↓účinku lomustinu	Indukce hepatálního	Vyloučit použití této	130

			metabolismu na cestou enzymů P450.	kombinace nebo zvýšit dávku lomustinu. Sledovat klinickou účinnost.	
Medroxy-progesteron (MDP)	Amino-glutethimid	↓účinku MDP	Podkladem je ↑hepatálního metabolismu MDP cestou enzymů P450.	Sledování klinické účinnosti a případná úprava dávky.	10
Melfalan (MEL)	Cimetidin	Cimetidin ↓orální biologickou dostupnost MEL o 30% → ↓účinku MEL	Podkladem je změna hodnoty pH žaludku.	Vyloučit současné použití obou látek nebo sledování klinické účinnosti a případné upravení dávky melfalanu.	131
	Digoxin	↓sérové hladiny digoxinu → ↓účinnosti	Vysokodávková terapie melfalanem ↓absorpci digoxinu ve formě tablet o 45%.	Tablety digoxinu nahradit tekutou aplikační formou. Sledování tepové frekvence, symptomů kardiální insuficience a hladin digoxinu, pokud existuje klinická indikace.	35
Mercaptopurin (6-MP)	Allopurinol	↑koncentrace 6-MP → ↑toxicity	Inhibice metabolismu orálního 6-MP cestou xanthinoxidázy → akumulace toxických metabolitů.	Dávku orálního 6-MP je třeba snížit o 25-33% obvyklé dávky, pokud je v klinické praxi podáván současně s allopurinolem.	132-133
	Warfarin	Viz Tabulka 7			134
	Methotrexát (orálně) (20mg/m ²) nebo MTX-vysokodávková terapie	↑AUC o 31% a ↑max. koncentrací 6-MP o 26% → ↑riziko myelotoxicity.	MTX ↑orální biologickou dostupnost 6-MP.	Orální dávka 6-MP musí být redukována při současném orálním podání MTX >20 mg/m ² nebo při intravenózní vysokodávkové terapii MTX.	135-137
	Doxorubicin	↑riziko silněji vyjádřeného myelosupresivního účinku DOXO.	Pravděpodobně způsobeno narušením hepatálních funkcí → ovlivnění metabolismu léčiva → zpomalená eliminace DOXO	Pečlivé sledování známek myelosuprese a rizika infekce v souvislosti se silněji vyjádřenou neutropenií.	82-83
Methotrexát	Viz Tabulka 5				135-158
Methylprednison (MPD)	CYP3A4 inhibitory ^b	Mohou ↑supresivní účinek na nadledviny.	Může ↑hladinu MPD inhibicí hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Může být nutné sledování plazmatických hladin kortizolu. Sledování klinické účinnosti a toxicity.	63
	CYP3A4 induktory ^c	Mohou ↓supresivní účinek na nadledviny a ↓protinádorovou účinnost	Může ↓hladinu MPD indukci hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Vyloučit současnou aplikaci antikonvulziv indukujících enzymy, pokud je pacient léčen MPD v cytostatické indikaci (např. v terapii lymfomu).	161
Mitomycin-C	Vinblastin (uvádí se rovněž i pro ostatní vinca-alkaloidy, např. vinorelbin)	Náhlá plicní toxicita u 3 až 6% pacientů. Tato toxicita souvisí s ≥2 cykly kombinované terapie.	Neznámý, možné aditivní působení.	Při současném použití těchto látek pečlivé sledování plicní toxicity (krácení dechu, bronchospasmus).	162
	Tamoxifen	↑incidence anémie, trombocytopenie a	Mitomycin způsobuje subklinická poškození	Sledování známek/symptomů	166

		rizika hemolyticko-uremického syndromu	endotelu navíc k trombotickému působení tamoxifenu na krevní destičky →hemolyticko-uremický syndrom	krvácení a pečlivá kontrola ledvinných funkcí.	
Mitoxantron (MIT)	Valspodar (PSC-833)	↑eliminačního poločasu a AUC →těžká mukozitida a hyperbilirubinémie.	Podkladem je inhibice P-glykoproteinu transportujícího léčivo vlivem PSC-833.	Uvádí se nutná redukce dávky o 20% až 66% při současné terapii mitoxantronem spolu s valspodarem.	93
	Vysokodávková terapie cyklosporinem (hladina CSA 3000-5000 ng/ml)	42% ↓clearance MIT a ↑terminálního t _{1/2} o 58% →přesto nebyla pozorována žádná toxicita.	Podkladem je inhibice P-glykoproteinu transportujícího léčivo vlivem PSC-833.	Sledování AUC MIT a redukce dávky o 40% je v pediatrii přesto doporučená pro dosažení stejné expozice léčivem.	90
Nilutamid	Fenytoin	Může ↑hladinu fenytoinu →↑rizika toxicity	Nilutamid může inhibovat aktivitu hepatálních isoenzymů P450.	Sledovat toxicitu fenytoinu (nystagmus, ataxie, únavnost, závratě, poruchy bdělosti) a kontrola hladin fenytoinu, je-li klinická indikace.	167
	Warfarin	Viz Tabulka 7			
Paclitaxel (TAX)	Karboplatina (CBDCA)	Ve srovnání s pacienty léčenými CBDCA v monoterapii, byla pozorována snížená incidence trombocytopenie u pacientů, kteří dostávali kombinaci CBDCA a TAX.	Neznámý. Ve studii nebyly pozorovány žádné změny farmakokinetiky obou látek.	Výběr léku závisí na odlišných terapeutických schématech a rozdílných profilech toxicity, (např. karboplatina v monoterapii ovariálního karcinomu vykazuje ve srovnání s kombinací CBDCA a TAX stejné celkové přežití při sníženém profilu nehematologické toxicity).	28-31
	Cisplatina (CDDP) (pokud je TAX aplikován jako infúze během 24 hodin po CDDP)	Způsobuje silněji vyjádřenou neutropenii	Aplikace CDDP před paklitaxelem ↓clearanci TAX o 25%.	Aplikace paklitaxelu následovaná CDDP.	53
	Gemcitabin	Může ↓protinádorovou účinnost u karcinomu prsu	Na kulturách buněk karcinomu prsu lze pozorovat antagonistickou interakci	Nepoužívat tuto kombinaci v léčbě karcinomu prsu mimo rámec klinických studií.	113
	Vinorelbin	Může ↓protinádorovou účinnost u karcinomu prsu	Na kulturách buněk karcinomu prsu lze pozorovat antagonistickou interakci	Nepoužívat tuto kombinaci v léčbě karcinomu prsu mimo rámec klinických studií.	113
	Cyklofosfamid (CTX) (pokud je infúze TAX aplikovaná dříve než 24 h po CTX nebo později než 72 h před CTX).	↑závažnosti neutropenie, trombocytopenie a mukositivity.	U žádného z obou léčiv nebyly zjištěny změny farmako-kinetických parametrů při vzájemné následné aplikaci.	Nejprve aplikace CTX, následně TAX.	58-59
	Doxorubicin (DOXO)	↑riziko neutropenie, stomatitis a	Při podání infúze DOXO do 48 h po infúzi TAX →	DOXO nutno podat před paclitaxelem.	74-76

		kardiomyopatie.	↓DOXO clearance →pravděpodobně konkurence o biliární exkreční mechanismy.	Kumulativní dávka DOXO při současné aplikaci paclitaxelu musí být omezena na 360 mg/m ² .	
	Trastuzumab	↑riziko kardiotoxicity ve srovnání s monoterapií trastuzumabem.	Možné aditivní působení.	Při současné aplikaci obou látek je nutné pečlivé sledování kardiotoxicity.	60
	Epirubicin (EPI)	Aplikace TAX následovaná aplikací EPI ↑AUC & ↓clearance EPI o 37% resp. 25%, srovnáváno s opačným pořadím →prodloužená neutropenie	Pravděpodobný podklad: 1) změna rozdělení epirubicinu v plazmě 2) inhibice transportního P-glykoproteinu cremophorem, pomocnou látkou v přípravku s paklitaxelem →↓eliminace EPI	EPI musí být v klinické praxi podáno vždy před TAX.	85
	Induktory CYP3A4	Mohou ↑metabolismus TAX →↓účinnosti TAX	Indukce hepatálního metabolismu TAX na CYP3A4	Sledovat klinickou účinnost, může být nutné ↑dávky TAX.	168
	Valspodar (PSC-833)	↑koncentrací TAX a AUC TAX →↑hematologické toxicity	Podkladem je inhibice P-glykoproteinu transportujícího léčivo vlivem PSC-833.	Redukce dávky TAX až o 50-60% v kombinaci s valspodarem.	169
	Vinblastin	V kombinaci bylo pozorováno ↓protinádorového účinku a menší hematologická toxicita.	Antagonistická interakce mezi léčivy.	Kombinace vinblastinu a paklitaxelu se nedoporučuje.	170
Pentostatin	Cyklofosfamid ve vysokodávkové terapii (CTX)	Byla pozorována letální kardiotoxicita.	Pravděpodobným podkladem je ovlivnění metabolismu adenosinu vlivem CTX.	VYLOUČIT použití této kombinace mimo rámec klinických studií.	62
	Fludarabin	Byla pozorována těžká nebo letální pulmonální toxicita.	Neznámý, možná aditivní toxicita.	VYLOUČIT použití této kombinace mimo rámec klinických studií.	97-98
Porfimer	Fotosenzibilizující látky (fenothiaziny, deriváty sulfonylmočoviny, thiazidová diuretika, sulfonamidy)	Mohou ↑stupeň závažnosti reakce na světlo a poškození tkáně.	Aditivní účinek	Chránit oči a kůži 30 dní po terapii porfimerem před přímým slunečním světlem.	171
Prednisolon	Inhibitory CYP3A4 ^b	Mohou ↑supresivní účinek na nadledviny	Mohou ↑hladinu prednisolonu inhibicí hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Může být nezbytné sledování plazmatické hladiny kortizonu, sledování klinické účinnosti a toxicity.	63
	Induktory CYP3A4 ^c	Mohou ↓imunopresivní účinek.	↑ eliminace prednisolonu na podkladě indukce hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Sledovat klinickou účinnost. Může být nutné ↑dávky prednisolonu pro dosažení imunopresivního účinku, zvláště při použití v transplantačních protokolech.	173-176
Prokarbazin	Methotrexát ve	Infúze methotrexátu	Prokarbazin vykazuje	Nezahajovat infúzi	177-

	vysokodávkové terapie (HDMTX)	v období 48 h po aplikaci prokarbazinu ↑riziko poškození ledvin.	přechodné působení na ledviny. Pokud je podán HDMTX dříve, než se ledviny zotaví ze těchto změn →zpomalená renální exkrece MTX a prolongovaná expozice ledvin MTX.	methotrexátu dříve než minimálně 72 h po poslední dávce prokarbazinu. Masivní hydratace, alkalizace moči na pH >7.0, pečlivé sledování ledvinných funkcí (močovina, sérový kreatinin, bilance tekutin) před, během a po infúzi methotrexátu tak dlouho, dokud hladina MTX <0.05 μmol/dl.	178
	Inhibitory MAO	↑riziko hypertenzní krize nebo záchvatů křečí	Aditivní působení	Vyloučit současné podání jiných inhibitorů MAO.	177-178
Prokarbazin	SSRIs	Mohou ↑riziko serotoninového syndromu a CNS toxicity.	Aditivní působení	Pečlivé sledování krevního tlaku a nežádoucích účinků na CNS.	177, 179
	Antikonvulziva indukující CYP3A4 (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, kys. valproová)	↑riziko reakcí z přecitlivělosti na prokarbazin u pacientů s mozkovým nádorem.	Možným podkladem je tvorba reaktivních meziproductů vlivem indukce izoformy CYP3A, silná korelace mezi terapeutickou hladinou antikonvulziva a reakcemi z přecitlivělosti.	U pacientů, léčených prokarbazinem, zvážit použití antikonvulziv neindukujících enzymy.	180
	Sympatomimetika	Mohou ↑riziko hypertenze	Aditivní působení	Pečlivé sledování krevního tlaku, zvláště u pacientů s hypertenzí v anamnéze.	177
	Potraviny s obsahem tyraminu	Mohou ↑riziko flush-reakce, exantému, bolesti hlavy, intrakraniálního krvácení a hypertenzní krize.	Vysoké koncentrace tyraminu uvolňují noradrenalin a ostatní katecholaminy z presynaptických granulí →inhibitory MAO jako prokarbazin inhibují metabolismus těchto katecholaminů →silná hypertenzní reakce	Minimalizovat příjem potravy s obsahem tyraminu, zvláště u pacientů s anamnézou hypertenze.	177
Rituximab	Cisplatina	↑riziko vývoje ledvinné insuficience	Neznámý, možný vliv syndromu lýzy nádoru.	Pečlivé sledování renálních funkcí. Před aplikací, během ní a po ní hydratace minimálně 2 l tekutiny. Případný deficit K ⁺ a Mg ²⁺ upravit před podáním obou substancí.	49
Streptozocin	Fenytoin	Uvolňování inzulínu ↓→↓účinnosti streptozocinu	Neznámý, fenytoin chrání beta-buňky před cytotoxicitou streptozocinu.	Vyloučit použití této kombinace, pokud je to klinicky proveditelné, použít jiná antikonvulziva neindukující enzymy pro prevenci křečových záchvatů.	181
	Doxorubicin	↑t _{1/2} DOXO a ↓clearance DOXO →↑riziko leukopénie a trombocytopenie	Pravděpodobným podkladem je inhibice hepatálního metabolismu doxorubicinu	↓dávky DOXO, pokud je aplikován současně streptozocin a doxorubicin.	77

Tamoxifen	Warfarin	Viz Tabulka 7			182-184
	Letrozol	↓koncentrace letrozolu o 38% →možné ↓účinnosti letrozolu.	Pravděpodobná indukce enzymů metabolizujících letrozol vlivem tamoxifenu.	Vyloučit použití této kombinace mimo rámec klinických studií.	127
	MitomycinC	↑incidence anémie, trombocytopenie a rizika hemolyticko-uremického syndromu	Mitomycin způsobuje subklinická poškození endotelu navíc k trombotickému působení tamoxifenu na krevní destičky →hemolyticko-uremický syndrom	Sledování známek/symptomů krvácení a pečlivá kontrola ledvinných funkcí.	166
	Rifampicin (může se týkat i jiných induktorů CYP3A4) ^c	↓koncentrace tamoxifenu vlivem rifampicinu	Pravděpodobná indukce metabolismu cestou enzymů CYP3A4.	Vyloučit použití této kombinace, úprava dávky tamoxifenu a sledování klinické účinnosti tamoxifenu.	185
Teniposid	Fenytoin nebo fenobarbital (může se týkat i ostatních potentních induktorů CYP3A4) ^c	↑clearance teniposidu o 2-3násobek →↓účinnosti teniposidu	Podkladem je indukce metabolismu cestou enzymů CYP3A	Sledování účinnosti, může být nutné ↑dávky teniposidu při současně aplikaci antikonvulziv	186
	Asparagináza (ASP)	Zvýšení podílu volného teniposidu →↑toxicita	ASP ↓ tvorbu albuminu → ↓ vazby teniposidu na bílkoviny krevní plazmy.	Sledování potenciální lékové toxicity, může být nutné modifikovat dávku teniposidu.	18
Thalidomid	Doxorubicin (DOXO)	↑riziko hluboké žilní trombózy >6-ti násobné u pacientů s mnohočetným myelomem, srovnáváno s pacienty, kteří dostávají chemoterapii bez doxorubicinu.	Neznámý. Pravděpodobně aditivní trombogenní aktivita doxorubicinu.	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií.	80-81
	Fluorouracil	↑riziko venózní tromboembolie	Neznámý, pravděpodobně na podkladě zmnožených poškození cévního endotelu vlivem 5-FU →vede k thalidomidem zprostředkované trombóze	Vyloučit použití této kombinace, nebylo zjištěno žádné zlepšení protinádorové účinnosti mezi 5-FU, gemcitabinem a thalidomidem.	110
Thioguanin	Busulfan	↑ riziko jaterní nodulární regenerativní hyperplazie, jícnových varixů a portální hypertenze	Neznámý	Sledování jaterních parametrů, známek/symptomů jaterní toxicity (portální hypertenze, jícnové varixy, ascites, splenomegalie, GIT krvácení). Podávání léčiva při projevech toxicity přerušit. Pozn.: klinický význam není velký, obě látky se u chronické myeloidní leukémie kombinují jen zřídka.	

Topotecan	Cisplatina (CDDP)	Při aplikaci dávek TOPO >0,75 mg/m ² den 1-5 a dávky CDDP >50 mg/m ² vede pořadí s CDDP v den 1 před TOPO k výraznější myelosupresi, než při podání CDDP v den 5.	Vyplývá z ↓clearance TOPO způsobené CDDP a subklinické nefrotoxicity.	Aplikovat CDDP v den 5 následně po TOPO, pokud je dávka TOPO >0,75 mg/m ² a dávka CDDP >50 mg/m ² , aplikovat G-CSF.	45
	Fenytoin	↑clearance laktonu topotecanu a jeho metabolitů o 1.5 násobek →možné ↓účinnosti TOPO.	Pravděpodobně zvýšený hepatální metabolismus cestou CYP3A4.	Může být nutné ↑dávky topotecanu při současné aplikaci fenytoinu.	187
	Docetaxel (DOC)	Aplikace topotecanu v den 1 až 4 a docetaxel (DOC) v den 4 vede ve srovnání s totožným schématem, ale s DOC v den 1 k ↑incidenci neutropénie.	Podkladem je 50% ↓clearance DOC, pravděpodobně inhibice hepatálního metabolismu DOC vlivem topotecanu na CYP3A4	Dávka DOC v den 1 & topotecan v den 1-4.	68
Toremifen	Inhibitory CYP3A4 ^b	Možné ↑hladiny toremifenu	Podkladem je inhibice hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Klinický význam není známý, sledovat klinickou toxicitu.	188
	Rifampicin (může se týkat i jiných induktorů CYP3A4) ^c	Rifampicin ↓AUC toremifenu o 87%, ↓C _{max} o 55% a t _{1/2} o 44% →může ↓antiestrogenní účinek.	Podkladem je indukce hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Pokud možno vyloučit použití antikonvulziv indukujících enzymy, pečlivé sledování klinické účinnosti toremifenu. Dávku ↑pokud je indikace a nevyhnutelná současná aplikace rifampicinu.	185, 188
	Warfarin	Viz Tabulka 7			188
Trastuzumab	Paclitaxel	↑riziko kardiotoxicity ve srovnání s monoterapií trastuzumabem.	Možné aditivní působení.	Při současné aplikaci obou látek je nutné pečlivé sledování kardiotoxicity.	60
	Cyklofosfamid (CTX)	Existují reference o ↑kardiotoxicitě	Neznámý, možný aditivní účinek	Pečlivé sledování kardiotoxicity	60
	Doxorubicin (může se týkat i dalších antracyklinů)	4x ↑riziko kardiální toxicity ve srovnání s monoterapií trastuzumabem	Neznámý, možné aditivní působení	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií.	60
Tretinoin (ATRA)	Fenytoin, fenobarbital a ostatní potentní induktory CYP3A4 ^c	↓hladiny ATRA →↓protinádorové účinnosti	Podkladem je ↑hepatálního metabolismu indukci CYP3A4.	Použití této kombinace pokud možno vyloučit, zvláště při kurativní terapii (např. akutní promyelocytární leukémie). Doporučuje se požití antikonvulziv neindukujících enzymy.	189
Trimetrexat	Azolová antimykotika (ketokonazol, flukonazol)	Možné ↑hladiny trimetrexatu →↑rizika toxicity	Podkladem je ↓hepatálního metabolismu inhibicí CYP3A4.	Sledování klinického účinku a toxicity, úprava dávky trimetrexatu, pokud je to nezbytné.	190
Vinblastin (VLB)	Erythromycin (může platit i pro ostatní potentní inhibitory CYP3A4) ^b	↑riziko myelotoxicity, neurotoxicity a ilea.	Erythromycin může inhibovat hepatální metabolismus VLB cestou CYP3A4 a/nebo transport VLB prostřednictvím P-glykoproteinu.	Použití této kombinace vyloučit. Zvážit použití jiných makrolidů (např. azitromycin místo erythromycinu).	191-192

	Induktory CYP3A4 ^c	Mohou ↓hladinu VLB →↓účinnosti VLB.	Podkladem je indukce hepatálního metabolismu cestou CYP3A4.	Sledování klinické účinnosti. Může být nutné ↑dávku VLB, pokud je klinická indikace.	192
	Mitomycin-C	Náhlá plicní toxicita u 3 až 6% pacientů. Tato toxicita souvisí s ≥2 cykly kombinované terapie.	Neznámý.	Pacient musí být v den aplikace chemoterapie sledován. Pokud se objeví 30 min po podání dávky VLB/mitomycin akutní dušnost nebo bronchospasmus, může být aplikován aminofylin.	162-165
	Paklitaxel	V kombinaci bylo pozorováno ↓cytotoxického účinku a menší toxicita.	Antagonistická interakce mezi léčivy.	Kombinace vinblastinu a paklitaxelu se nedoporučuje.	170
Vinkristin (VCR)	Itrakonazol (může platit i pro ostatní potentní inhibitory CYP3A4) ^b	Může ↑hladinu VCR →↑riziko periferních neuropatií.	Způsobeno inhibicí hepatálního metabolismu vinkristinu cestou CYP3A4 a/nebo inhibicí transportu léčiva prostřednictvím P-glykoproteinu →inhibice transportu VCR do nádorových buněk.	Sledování symptomů neurotoxicity VCR (bolesti, hluchota, mravenčení v prstech a špičkách, bolesti v oblasti čelisti, abdominální bolesti, zácpa, ileus).	193-194
	Cyklosporin-vysokodávková terapie (7.5mg-10mg/kg/d IV)	Může ↑hladinu VCR →může ↑riziko periferních neuropatií a muskuloskeletálních bolestí	Způsobeno inhibicí hepatálního metabolismu vinkristinu cestou CYP3A4 a/nebo inhibicí transportu léčiva prostřednictvím P-glykoproteinu →inhibice transportu VCR do nádorových buněk.	Sledování symptomů neurotoxicity VCR (bolesti, hluchota, mravenčení v prstech a špičkách, bolesti v oblasti čelisti, abdominální bolesti, zácpa, ileus).	195-196
	Induktory CYP3A4 (karbamazepin nebo fenytoin) ^c	↓AUC VCR o 43%, eliminačního poločasu o 35% a clearance o 63% u pacientů s mozkovým nádorem →může zřejmě ↓protinádorovou účinnost, jak bylo u pacientů s mozkovým nádorem pozorováno.	Indukce hepatálního metabolismu vinkristinu cestou CYP3A4.	Sledování klinické účinnosti VCR u pacientů s mozkovým nádorem, možné je rovněž zvýšení dávky VCR, pokud je klinická indikace.	197
	Nifedipin	↓metabolismu VCR →↑t _{1/2} a AUC VCR →↑riziko neurotoxicity VCR.	Způsobeno inhibicí transportu léčiva prostřednictvím P-glykoproteinu →inhibice transportu VCR do nádorových buněk.	Sledování symptomů neurotoxicity VCR (bolesti, hluchota, mravenčení v prstech a špičkách, bolesti v oblasti čelisti, abdominální bolesti, zácpa, ileus).	198
	Kolonie stimulující faktory (CSFs)	Vysoká incidence závažných atypických neuropatií (mučivé bolesti v nohou spojené s nápadnou motorickou slabostí) byla pozorována v jedné studii.	Neuropatie je způsobena synergickým účinkem při aplikaci CSFs & vinkristinu. Nejvýrazněji je asociována s kumulativní dávkou vinkristinu (výše individuálních dávek, počet aplikovaných dávek	-Modifikace protokolu studie, nyní stanovuje pouze 2 dávky VCR (den 1 a 5), místo původních 3 dávek ve studii v den 1, 8 a 15 během prvního cyklu. -Dávky 2mg VCR se považují za limitující	199

			v prvním cyklu studie).	maximální jednotlivou dávkou. - Sledování symptomů neurotoxicity VCR (bolesti, hluchota, mravenčení v prstech a špičkách, bolesti v oblasti čelisti, abdominální bolesti, zácpa, ileus).	
	Paklitaxel	Může ↓protinádorovou účinnost u nádoru prsu.	Antagonistická interakce na buněčných liniích nádoru prsu.	Nepoužívat tuto kombinaci mimo rámec klinických studií.	113
	Asparagináza	Aplikace ASP současně nebo krátce před VCR: ↑riziko neurotoxicity VCR.	Pravděpodobně způsobeno snížením metabolizace vinkristinu vlivem ASP na jaterní funkci.	Aplikace VCR před ASP.	17
Vinorelbin (NAV)	Inhibitory CYP3A4 ^b	Mohou ↑hladiny vinorelbinu →mohou ↑riziko neurotoxicity a toxicity vůči kostní dřeni.	Inhibice hepatálního metabolismu vinorelbinu cestou CYP3A4.	Sledování klinické účinnosti a toxicity NAV a případná úprava dávky, je-li třeba.	192, 200
	Induktory CYP3A4 ^c	Mohou ↓hladiny vinorelbinu →mohou ↓protinádorovou účinnost.	Indukce hepatálního metabolismu vinorelbinu cestou CYP3A4.	Vyloučit z použití problematická léčiva a převést pacienta na antikonvulziva neindukující enzymy. Sledování klinické účinnosti NAV a případná úprava dávky, je-li třeba.	192
	Cisplatina (CDDP)	↑incidence granulocytopenie stupně III & IV.	Možný aditivní efekt.	Pečlivé sledování krevního obrazu.	41
	Docetaxel	Následná aplikace docetaxelu po NAV →↑plazmatické hladiny NAV → ↑závažnost neutropenie ve srovnání s obráceným pořadím.	↑plazmatické hladiny NAV na podkladě snížené clearance NAV. Žádné rozdíly mezi oběma protokoly ve změnách C _{max} , clearance nebo AUC u docetaxelu.	Nejprve aplikace docetaxelu, následně NAV.	71
	Paklitaxel	Může ↓protinádorovou účinnost u karcinomu prsu	Na kulturách buněk karcinomu prsu lze pozorovat antagonistickou interakci	Nepoužívat tuto kombinaci v léčbě karcinomu prsu mimo rámec klinických studií.	113

↓ = snížení, pokles; ↑ = zvýšení, nárůst

R = renální; H = hepatální; B = biliární; F = fekální; L = plíce

GFR = glomerulární filtrace; CrCl = clearance kreatininu

CHF = congestive heart failure (srdeční insuficience); IL-6 = interleukin 6;

PK = farmakokinetika; $t_{1/2}$ = eliminační poločas;

C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; AUC = area under the curve (plocha pod křivkou)

a Inhibitory proteáz, např. amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

b Inhibitory CYP3A4, např. ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, imatinib(mesylát), diltiazem, verapamil, nifedipin, cimetidin, klaritromycin, erytromycin, grapefruitová šťáva, ritonavir a efavirenz

c Induktory CYP3A4, např. rifampicin, fenytoin, fenobarbital, dexamethason, třezalka

d Induktory CYP2B6, např. fenytoin, fenobarbital, primadon

e Serotoninový syndrom je hyperserotoninergní status, charakterisovaný symptomy jako je neklid, myoklonus, změněna mentálního stavu, hyperreflexie, diaforéza, chvění a tremor, může vést ke smrti.

f Sympatomimetika, např. amfetamin, dexroamfetamin, kokain, diethylpropion, efedrin, metaraminol, methylfenidat, fenylefrin, fenylpropanolamin a pseudoefedrin.

g Potraviny bohaté na tyramin, např. uleželé sýry, nasolení sledi, víno Chianti, pivo (alkoholické i nealkoholické), extrakt z kvasnic, drůbeží nebo hovězí (nikoliv čerstvá) játra, avokádo a banány.

h Substráty CYP2D6, např. betablokátory, klozapin, kodein, cyclobenzaprin, dexfenfluramin, dextrometorfan, donepezil, flecainid, fluoxetin, haloperidol, hydrocodon, maprotilin, meperidin, metadon, metamfetamin, mexiletin, morfin, oxykodon, paroxetin, perfenazin, propafenon, risperidon, thioridazin, tramadol, trazodon, tricyklická antidepresiva, venlafaxin.

i Substráty CYP2C9, např. celecoxib, diklofenak, dronabinol, fosfenytoin, losartan, omeprazol, fenytoin, piroxikam, sertralin, tolbutamid, topiramát a S-warfarin.

Tabulka 3. Vlastnosti vybraných cytostatik, která interagují s enzymy cytochromu P450 204-219, 221

CYP enzym	Induktor	Inhibitor	Substrát	
1A2		Anastrozol	Tamoxifen Testosteron	
2A6		Ketokonazol Letrozol	Letrozol Tamoxifen	
3A4	Dexamethason Methylprednisolon Prednison	Anastrozol Dexamethason Exemestan Imatinib(mesylát) Ketokonazol Topotekan	Anastrozol Bexaroten Busulfan Cyklofosfamid Dexamethason Docetaxel Doxorubicin Etoposid Exemestan Flutamid Ifosfamid Irinotecan (CPT-11)	Ketokonazol Letrozol Paklitaxel Progesteron Tamoxifen Teniposid Testosteron Toremifen Tretinoin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin
3A5-7			Vinblastin Vinkristin	
2B6			Cyklofosfamid Ifosfamid Tamoxifen	
2C8		Anastrozol	Paklitaxel	Tretinoin
2C9		Anastrozol Imatinib(mesylát)		Tretinoin
2C19		Letrozol		

2D6		Doxorubicin Imatinib(mesy lát) Lomustin Vinblastin Vinkristin Vinorelbin	Cyklofosfamid Tamoxifen	
2E1			Tamoxifen	

Tabulka 4. Směrnice pro dávkování vybraných cytostatik u pacientů s ledvinnou nebo jaterní insuficiencí 229-239

Léčivo	Metabolisace	Eliminace	Úprava dávky při jaterní insuficienci	Úprava dávky při ledvinné insuficienci
Bleomycin	H, GIT	R (62%) ^a	ND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CrCl >60 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 30-60 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl <30 ml/min → nepodávat.
Kapecitabin	H (význačně)	R (95%) ^a	ND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CrCl >50 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 30-50 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl <30 ml/min → nepodávat.
Karboplatina	ND	R (66%) ^a	ND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CrCl >50 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 10-50 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl <10 ml/min → 25% normální dávky. ▪ alternativní metoda → stanovení dávky podle Calvertova vzorce.
Cisplatina	ND	R (30%) ^a	ND	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CrCl >46-60 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl 31-45 ml/min → 25% normální dávky. ▪ CrCl <30 ml/min → nepodávat cisplatinu, zvolit alternativní cytostatikum.
Cyklofosfamid	H (význačně)	R (16%) ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili >3.1-5.0 mg/dl nebo AST >180 IU/l → 75% normální dávky. ▪ T. bili >5.0 mg/dl → nepodávat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CrCl >10 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl <10ml/min → 50% normální dávky.
Cytarabin	H, GI	R (80%) ^a	ND Poznámka: pacienti s jaterní insuficiencí léčení cytarabinem musí být pečlivě sledováni a na	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CrCl > 60 ml → 100% normální dávky. ▪ CrCl 40-60 ml/min: je-li dávka > 2g/m²/ED → ↓ na

			základě klinického stavu se upravuje dávka.	1g/m ² /ED. Je-li dávka = 0.75-1g/m ² /ED →↓ na 0.5g/m ² /ED. ▪ CrCl < 40 ml/min: je-li dávka > 0.75 g/m ² /ED → dávka činí 200 mg/m ² /den
Dakarbazin (DTIC)	H (význačně) B (význačně)	R (40%) ^a	ND Poznámka: pacienti s jaterní insuficiencí léčení DTIC musí být pečlivě sledováni a na základě klinického stavu se upravuje dávka.	▪ CrCl >60 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 30-60 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl 10-30 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl < 10 ml/min → nepodávat.
Daunorubicin	H	R (<18%) ^a B (40%)	▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 75% normální dávky. ▪ T. bili >3.1-5.0 mg/dl nebo AST >180 IU/l → 50% normální dávky. ▪ T. bili >5.0 mg/dl → nepodávat	Sérový kreatinin >3mg/dl → 50% normální dávky.
Docetaxel	H	R (<5%) ^a B (75-80%)	▪ dle doporučení výrobce nelze docetaxel aplikovat v případě, že: ▪ T. bili >ULN nebo AST nebo ALT >1.5 x ULN ve spojení s hladinou alkalické fosfatázy >2.5 x ULN; ▪ Poznámka: u pacientů s nádorově podmíněnou jaterní insuficiencí lze podávat docetaxel jen s velkou opatrností a je nutno zvážit snížení dávky.	ND
Doxorubicin	H (význačně)	R (9%) ^a B (40%)	▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 50% normální dávky. ▪ T. bili >3.1-5.0 mg/dl nebo AST >180 IU/l → 25% normální dávky. ▪ T. bili >5.0 mg/dl → nepodávat	▪ CrCl ≥10 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl <10ml/min → 75% normální dávky.
Epirubicin	H (význačně)	R (9%) ^a B (význačně)	▪ T. bili <1.2 mg/dl → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.2-3.0 mg/dl nebo AST 2-4 x ULN → 50% normální dávky. ▪ T. bili >3.0 mg/dl nebo AST > 4 x ULN → 25% normální dávky.	▪ sérový kreatinin > 5mg/dl →zvážit snížení dávky.
Etoposid	H	R (30-50%) ^a B (<2%)	▪ albumin <3.5 g/dl: zvážit snížení dávky v souvislosti se závažností hypoalbuminémie. ▪ redukce dávky u pacientů s hyperbilirubinémií je sporná. Nejsou k dispozici žádné prospektivní, validované studie, podporující redukci dávky	▪ CrCl >50 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 10-50 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl <10 ml/min → 50% normální dávky.
Fludarabin	Intra-	R (44%) ^a	ND	▪ CrCl > 60 ml/min → 100%

	celulárně			normální dávky. ▪ CrCl 30-60 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl 10-30 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl < 10 ml/min → nepodávat.
Fluorouracil	H	R (<8%) ^a	▪ T. bili ≤ 5 mg/dl → normální dávka. ▪ T. bili >5.0 mg/dl → nepodávat	ND
Hydroxyurea	H (význačně)	R (35%) ^a	▪ T. bili 1.5-5.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 50% normální dávky. ▪ T. bili > 5.0 mg/dl nebo AST >180 IU/l → nepodávat	▪ CrCl > 60 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 10-60 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl < 10 ml/min → 50% normální dávky.
Idarubicin	H (význačně)	R (<6%) ^a	▪ T. bili 2.5-5.0 mg/dl → 50% normální dávky. ▪ T. bili >5.0 mg/dl → nepodávat.	▪ sérový kreatinin ≥ 2.5 mg/dl → redukce dávky je doporučena
Liposomální doxorubicin	H (význačně)	R (5%)	▪ T. bili 1.2-3.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 50% normální dávky. ▪ T. bili > 3.0 mg/dl nebo AST >180 IU/l → 25% normální dávky.	ND
Melphalan	Plazma (význačně)	R (12%) ^a F (20-50%)	NA	▪ CrCl >50 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 10-50 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl <10 ml/min → 50% normální dávky.
Methotrexát	Intracelulárně H	R (77%) ^a B (10%)	▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili >3.1-5.0 mg/dl nebo AST >180 IU/l → 75% normální dávky. ▪ T. bili >5.0 mg/dl → nepodávat	▪ CrCl >60 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 30-60 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl < 30 ml/min → nepodávat.
Mitomycin C	H	R (5%) ^a	▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl → 50% normální dávky. ▪ T. bili > 3.0 mg/dl nebo jaterní enzymy > 3x UNL → 25% normální dávky.	▪ CrCl >60 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 30-60 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl 10-30 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl <10 ml/min → nepodávat.
Miroxantron	H	R (8%) ^a B (18%)	▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl → 50% normální dávky. ▪ T. bili >3.0 mg/dl → 25% normální dávky.	ND
Paclitaxel	H	R (7%) ^a	▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60	ND

	(význačně)	B (význačně)	IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.6-2.9 mg/dl → 40% normální dávky. ▪ T. bili >3.0 mg/dl → 25% normální dávky.	
Pentostatin	ND	R (65%) ^a NA	NA	▪ CrCl > 60 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 45-60 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl 30-45 ml/min → 60% normální dávky. ▪ CrCl < 30 ml/min → je-li to možné, zvážit alternativní medikaci.
Prokarbazin	H R	R (<5%) ^a B (84%)	▪ T. bili >3.0 mg/dl → zvážit snížení dávky.	▪ sérový kreatinin >2.0 mg/dl → redukce dávky je doporučena
Topotecan	H (význačně)	R (39% u dospělých; 65% u dětí) ^a	Není třeba upravit dávku.	▪ CrCl >60 ml/min → 100% normální dávky. ▪ CrCl 30-60 ml/min → 75% normální dávky. ▪ CrCl 10-30 ml/min → 50% normální dávky. ▪ CrCl <10 ml/min → nepodávat.
Vinblastin	H	R (10%) ^a F (10%)	▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 50% normální dávky. ▪ T. bili >3.1 mg/dl nebo AST >180 IU/l → nepodávat.	ND
Vinkristin	H	R (11%) ^a B (80%)	▪ T. bili <1.5 mg/dl nebo AST <60 IU/l → 100% normální dávky. ▪ T. bili 1.5-3.0 mg/dl nebo AST 60-180 IU/l → 50% normální dávky. ▪ T. bili >3.1 mg/dl nebo AST >180 IU/l → nepodávat.	ND
Vinorelbin	H (význačně)	R (14%) B (50%)	▪ T. bili <2.0 mg/dl → 100% normální dávky. ▪ T. bili 2.1-3.0 mg/dl → 50% normální dávky. ▪ T. bili > 3.0 mg/dl → 25% normální dávky.	ND

^a Procentuální podíl dávky léčiva, vylučovaný ve formě aktivních nebo toxických produktů do moči
CrCl = clearance kreatininu; ULN = upper limit of normal (horní hranice normy);
Scr = sérový kreatinin; T. bili = total bilirubin (celkový bilirubin); AST = alanine serum transaminases (aspartátaminotransferáza); ND = no data (údaje nejsou k dispozici); NA = not applicable (nehodící se); R = renální; H = hepatální; B = biliární; F = fekální; L = plíce, GI = gastrointestinální

Tabulka 5. Klinické interakce mezi methotrexátem (MTX) a jinými léčivy

Problematická léčiva	Klinické interakce/mechanismy/následky	Doporučení pro případ, kdy je nezbytné interagující léčivo podat.	Lit.
Aspirin (ASS)/ nesteroidní antirevmatika (NSAR)	ASS nebo NSAR mohou ↓ vazbu na proteiny a renální tubulární sekreci MTX ve vysokodávkové terapii → ↑ riziko toxicity MTX.	Neaplikovat ASS nebo NSARs během prvních 10 dnů po MTX ve vysokodávkové terapii.	138-142
Asparagináza (ASP)	Aplikace ASP před nebo současně s MTX → může ↓ účinnost MTX.	Aplikace ASP krátce po MTX nebo 9-10 dní před MTX.	16
Cholestyramin	Cholestyramin může zvýšit mimorenální eliminaci orálního methotrexátu přerušením enterohepatálního oběhu methotrexátu → ↓ účinnost MTX.	Oddělené užití obou léčiv s odstupem nejméně 2-4 hodiny.	143
Ciklosporin (CSA)	CSA může ovlivnit renální eliminaci MTX a naopak → ↑ riziko toxicity obou léčiv.	Pokud je to možné, sleovat hladiny MTX a CSA. Sledovat známky toxicity obou léčiv.	144
Hepatotoxické látky (azathioprin, retinoidy, sulfasalazin)	Pravděpodobné zvýšení rizika hepatotoxicity.	Pečlivé sledování jaterních funkčních testů, známek/symptomů jaterní insuficience (příznaky podobné chřipce, abdominální bolesti, tmavé zbarvení moči, pruritus, žloutenka, ascites, zvýšení tělesné hmotnosti, ikterus).	204
6-merkaptopurin (6-MP)	Současné podání 75mg/m ² 6-MP orálně a 20 mg/m ² MTX orálně → 31% ↑ AUC a 26% maximální koncentrace 6-MP. Mechanismus: MTX je inhibitor xantinoxidázy, která katalyzuje přeměnu 6-MP na jeho neúčinný metabolit kyselinu thiomochovou.	Může být nutná redukce dávky orálního 6-MP při aplikaci orálního MTX >20 mg/m ² nebo u pacientů s intravenózní vysokodávkovou terapií MTX.	134-137
Orální aminoglykosidy (neomycin, paromomycin)	Současná aplikace orálními aminoglykosidy snižuje orální absorpci MTX o 30-50%.	Užití obou léčiv od sebe co nejvíce oddělit.	145
Penicilíny (PCNs)	Současná aplikace PCNs → může ovlivnit renální tubulární sekreci MTX → ↓ clearance MTX → ↑ riziko toxicity MTX.	Nepodávat současně PCNs nebo sledovat hladiny MTX a klinickou toxicitu (suprese kostní dřeně, mukositis, nevolnost/zvracení).	146-148
Fenytoin	Vysokodávková terapie MTX → může ↑ eliminaci fenytoinu.	Sledovat hladiny fenytoinu.	149
Probenecid	Současná aplikace MTX a probenecidu → ↓ clearance MTX ovlivněním tubulární sekrece v proximálním tubulu a ↓ vazbu na plazmatické proteiny → ↑ koncentrace MTX → riziko toxicity MTX.	Neužívat s probenecidem. Sledovat hladiny MTX a klinickou toxicitu.	150-152
Prokarbazin	Infúze MTX v průběhu prvních 48 h po aplikaci prokarbazinu ↑ riziko poškození ledvin. Prokarbazin vykazuje přechodný účinek na ledviny. Je-li podána vysoká dávka MTX dříve, než se ledviny zotaví z tohoto působení → zpomalená renální exkrece MTX a prodloužená expozice ledvin MTX.	Infúzi MTX nezahajovat dříve než 72 h po poslední dávce prokarbazinu. Masivní hydratace, alkalizace moči na pH >7.0, pečlivé sledování ledvinných funkcí (močovina, sérový kreatinin, bilance tekutin), před, během a po infúzi MTX, dokud MTX < 0.05 μmol/l.	153
Sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP)	Současné podání MTX s SMX může ↑ koncentraci volného MTX vytěsněním MTX z vazby na plazmatické proteiny nebo ↓ renální tubulární eliminace → ↑ toxicita MTX. TMP inhibuje dihydrofolátreduktázu ↑ aditivní účinek s MTX → ↑ toxicita MTX.	Léčiva neužívat současně nebo pečlivě sledovat toxicitu.	154-158

↑ = zvýšení, nárůst; ↓ = snížení, pokles

Tabulka 6. Obecné směrnice k úpravám dávkování leukovorinu (LV) po vysokodávkové terapii methotrexátem 242, 254-265

Čas od zahájení infúze	Sérový kreatinin	Hladina MTX	Opatření
24 hodin		Pokud byl MTX podán formou krátké infúze (0.5-6 hodin) a hladina MTX > 5 µmol/l.	1) ↑dávky LV na 100 mg/m ² i.v. každých 6 hodin. 2) ↑tekutin na 4-6 l/den (dávku LV lze snížit, pokud klesnou hladiny MTX).
48 hodin		Pokud byl MTX podán formou dlouhé infúze před 24 hodinami nebo dříve a hladiny MTX jsou > 1 µmol/l 24 hodin po skončení infúze (tzn. 48 hodin po zahájení infúze).	Úprava LV terapie dle doporučení v bodě b.
48 hodin		Je-li < 1 µmol/l Je-li 1-5 µmol/l Je-li 5-10 µmol/l Je-li 10-20 µmol/l Je-li > 20 µmol/l	Pokračovat v Iniciálně stanoveném dávkování beze změny. 1) úprava dávky LV na 50 mg i.v./p.o. každých 6 hodin. 2) ↑tekutin na 4-6 l/den. 1) úprava dávky LV na 100 mg/m ² i.v. každých 6 hodin. (Dávka LV může být snížena tak, jak je uvedeno, pokud klesnou hladiny MTX). 2) ↑tekutin na 4-6l/den. 1) úprava dávky LV na 200 mg/m ² i.v. každých 6 hodin. (Dávka LV může být snížena tak, jak je uvedeno, pokud klesnou hladiny MTX). 2) ↑tekutin na 4-6l/den. 1) úprava dávky LV na 500 mg/m ² i.v. každých 6 hodin. Zvážit hemodialýzu nebo hemoperfúzi. 2) ↑tekutin na 4-6l/den.
72 hodin	Je-li sérový kreatinin v den po infúzi MTX zvýšený o více než 50% nad výchozí hodnoty.	Pokud byl podán MTX formou dlouhé infúze a hladina MTX >0.1 µmol/l, ale nižší než 1 µmol/l 48 hodin po skončení infúze. Pokud byl MTX podán formou krátké infúze (0.5-6 hodin) a hladina MTX > 0.2 µmol/l, ale nižší než 1 µmol/l 48 hodin po skončení infúze.	1) úprava dávky LV na 50 mg i.v./p.o. každých 6 hodin dokud hladina MTX <0.05 µmol/l. (Dávka LV může být snížena tak, jak je uvedeno, pokud klesnou hladiny MTX). 2) ↑tekutin na 4-6 l/den. 1) úprava dávky LV na 100 mg/m ² i.v. každých 6 hodin. (Dávka LV může být snížena tak, jak je uvedeno, pokud klesnou hladiny MTX). 2) ↑tekutin na 4-6l/den.

a Před infúzí MTX a během ní podávat 2-3 litry tekutiny na den spolu s alkalizací moči 50-100 mEq/m² na den tak, aby bylo dosaženo pH moči ≥7. Hydratace musí pokračovat 24-48 hodin po skončení infúze MTX.

b Následující doporučení platí stejně jako pro krátkou infúzi, tak i pro dlouhou infúzi vysoké dávky MTX: dávky LV vyšší než 50 mg musí být aplikovány intravenózně vzhledem k snížené biologické dostupnosti LV při orálním podání dávek >50 mg. Sledování známek/symptomů zvýšené toxicity MTX: nevolnost/zvracení, mukositis, snížené pH moči, omezená tvorba moči, zvýšený sérový kreatinin, neurotoxicita a hepatotoxicita. Následující pacienti mají zvýšené riziko toxicity MTX: stávající porucha ledvinných funkcí, prodělaná terapie

cisplatinou, sekvestrace tekutin (pleurální výpotek, ascites atd.) nebo gastrointestinální obstrukce. Užívání léčiv jako je aspirin (ASS), penicilíny, nesteroidní antirevmatika (NSAR), probenecid a sulfametoxazol/probenecid musí být během infúzí MTX přerušeno a zahájeno znovu až po poklesu hladiny MTX pod 0.05 µmol/l.

Tabulka 7. Klinicky významné lékové interakce mezi warfarinem a cytostatiky

Cytostatikum	↓ účinku warfarinu	↑ účinku warfarinu	Žádná interakce	Možný mechanismus interakce				Lit.
				Indukce/inhibice isoenzymů CYP P450			Vytěsnění z vazby na plazmatické proteiny	
				2C9	3A4	Nespecificky		
Amino-glutethimid	+			+	+			11-12
Anastrozol			+					15
Bicalutamid		+					+	19
Kapecitabin		+		+				27
Etoposid		+					+	95-96
Fluorouracil		+		+				103-107
Flutamid		+					+	111
Gemcitabin		+		Z kasuistiky vyplývá, že gemcitabinem vyvolaná reverzibilní hepatotoxicita byla odpovědná za lékovou interakci				112
Ifosfamid		+			+			115
Imatinib (mesylát)		+			+			117-119
Merkaptopurin	+		Neznámý mechanismus					134
Nilutamid						+		167
Tamoxifen		+			+			182-184
Toremifen		+			+			188

a Interakce s warfarinem lze popsat při kontinuální infúzi, nikoliv u bolusových dávek.

References

1. Hardman JG, Limbird LE; consulting editor Alfred Goodman. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. New York : McGraw-Hill Medical Pub. Division, c2001.
2. Finley RS. Drug interactions in the oncology patient. *Semin Oncol Nurs*. 1992 May;8(2):95-101.
3. <http://www.fda.gov/medwatch/safety.htm>
4. Shiloni E; Matzner Y. Inhibition of interleukin-2-induced tumor necrosis factor release by dexamethasone: does it reduce the antitumor therapeutic efficacy? *Blood* 1991; 78:1389-90.
5. Piscitelli SC, Vogel S, Figg WD, et al. Alteration in indinavir clearance during interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 1998; 18:1212-6
6. Chabot GC, Flaherty LE, Valdivieso M, et al. Alteration of dacarbazine pharmacokinetics after interleukin-2 administration in melanoma patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;27:157-60.
7. Paolini A, D'Incalci M. Effect of phenobarbital pretreatment on the metabolism and antitumor activity of hexamethylmelamine. *Cancer Treat Rep* 1986, 70(4): 513-6.
8. Hande K, Combs G, Swingle R, et al. Effect of cimetidine and ranitidine on the metabolism and toxicity of hexamethylmelamine. *Cancer Treat Rep* 1986, 70: 1443-5
9. Lien EA, Anker G, Lonning PE, et al. Decreased serum concentrations of tamoxifen and its metabolites induced by aminoglutethimide. *Cancer Res* 1990; 50: 5851-5857.
10. Van Deijk WA, Blijham GH, Mellink WA et al: Influence of aminoglutethimide on plasma levels of medroxyprogesterone acetate: its correlation with serum cortisol. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:85-90.
11. Lonning PE, Kvinnsland S & Jahren G: Aminoglutethimide and warfarin. A new important drug interaction. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984; 12:10-12.
12. Lonning PE, Ueland PM, Kvinnsland S. The influence of a graded dose schedule of aminoglutethimide on the disposition of the optical enantiomers of warfarin in patients with breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 17:177-81.
13. Lonning PE, Kvinnsland S & Bakke OM: Effect of aminoglutethimide on antipyrine, theophylline, and digitoxin disposition in breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36:796-802.
14. Halpern J, Catane R, Baerwald H. A call for caution in the use of aminoglutethimide: negative interactions with dexamethasone and beta blocker treatment. *J Med* 1984; 15:59-63.

15. Yates, R. A. 1. Wong, J. 2. Seiberling, M. 3. Merz, M. 3. Marz, W. 4. Nauck, M. 4. The effect of anastrozole on the single-dose pharmacokinetics and anticoagulant activity of warfarin in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(5): 429-435.
16. Capizzi RL. Schedule-dependent synergism and antagonism between methotrexate and asparaginase. *Biochem Pharmacol* 1974; 23: 151-161.
17. Murphy JA, Ross LM & Gibson BES: Vincristine toxicity in five children with acute lymphoblastic leukaemia (letter). *Lancet* 1995; 346:443.
18. Petro WP, Rodman JH, Relling MV, et al. Variability in teniposide plasma protein binding is correlated with serum albumin concentrations. *Pharmacotherapy* 1992; 12: 273-7.
19. Product Information: Casodex®, bicalutamide. Zeneca Pharmaceuticals, Wilmington, DE, (PI revised 9/2000).
20. Yee GC, Crom WR, Champion JE et al: Cisplatin-induced changes in bleomycin elimination. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:587-589.
21. Dalgleish AG, Woods RL, Levi JA. Bleomycin pulmonary toxicity: its relationship to renal dysfunction. *Med Pediatr Oncol* 1984, 12(5): 313-7.
22. Bennett WM, Pastore L, Houghton DC. Fatal pulmonary toxicity in cisplatin-induced acute renal failure. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 921-924.
23. Hassan M, Ljungman P, Ringden O et al: The effect of busulfan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:915-924.
24. Hassan M, Oberg G, Bjorkholm M, et al. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulfan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33: 181-186.
25. Buggia I, Zecca M, Alessandrino EP et al: Itraconazole can increase systemic exposure to busulfan in patients given bone marrow transplantation. *Anticancer Res* 1996; 16:2083-2088
26. Key NS, Kelly PMA, Emerson PM et al: Oesophageal varices associated with busulfan-thioguanine combination therapy for chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 1987; 2:1050-1052.
27. Product Information: Xeloda®, capecitabine. Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ, USA, 2001, (revised 9/2001).
28. Huizing M, Postmus PE, et al. Dose-finding and sequencing study of paclitaxel and carboplatin in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995;22(Suppl 9):78—82.
29. Bookman MA, McGuire WP III, Kilpatrick D, et al. Carboplatin and paclitaxel in ovarian carcinoma: a phase I study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1895-1902.
30. Kearns CM, Belani CP, Erkmens K, et al. Reduced platelet toxicity with combination carboplatin and paclitaxel: pharmacodynamic modulation of carboplatin associated thrombocytopenia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:170. (abstract).
31. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women ovarian cancer: the ICON3 randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 505-15.
32. Selker RG, Moore P, Lodolce D. Bone-marrow depression with cimetidine plus carmustine (letter). *N Engl J Med* 1978; 299:834.
33. Volkin RL, Shaddock RK, Winklestein A et al: Potentiation of carmustine-cranial irradiation-induced myelosuppression by cimetidine. *Arch Intern Med* 1982; 142:243-245.
34. Dorr RT, Soble MJ. H2-antagonists and carmustine. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1989;115(1):41-6.
35. Bjornsson TD, Huang AT, Roth P et al. Effects of high-dose cancer chemotherapy on the absorption of digoxin in two different formulations. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39:25-28.
36. Wolff SN. High-dose carmustine and high-dose etoposide: a treatment regimen resulting in enhanced hepatic toxicity. *Cancer Treat Rep* 1986, 70: 1464-5.
37. Levin VA, Stearns J, Byrd A, et al. The effect of phenobarbital pretreatment on the antitumor activity of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) and 1-(2-chloroethyl)-3-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1-nitrosourea (PCNU), and on the plasma pharmacokinetics and biotransformation of BCNU. *J Pharmacol Exp Ther* 1979 Jan;208(1):1-6.
38. Schellens JHM, Ma J, Bruno R, et al. Pharmacokinetics of cisplatin and taxotere (docetaxel) and WBC DNA-adduct formation of cisplatin in the sequence taxotere/cisplatin and cisplatin/taxotere in a phase I/II study in solid tumor patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:132.
39. Pronk LC, Schellens JHM, Planting AST, et al. Phase I and pharmacologic study of docetaxel and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1071-9.
40. Hilken PHE, Pronk LC, Verweij J et al: Peripheral neuropathy induced by combination chemotherapy of docetaxel and cisplatin. *Br J Cancer* 1997; 75:417-422.
41. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998 Jul;16(7):2459-65.
42. Rossi R, Godde A, Kleinebrand A, et al. Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 159-165.
43. Pratt CB, Goren MP, Meyer WH, et al. Ifosfamide neurotoxicity is related to previous cisplatin treatment for pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1399-1401.
44. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, et al. Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum (II) therapy. *Cancer Res* 1987; 47: 1457-1460.
45. Rowinsky EK, Kaufmann SH, Baker SD et al: Sequences of topotecan and cisplatin: phase I, pharmacologic, and in vitro studies to examine sequence dependence. *J Clin Oncol* 1996; 14:3074-3084.

46. Haas A, Anderson L & Lad T: The influence of aminoglycosides on the nephrotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum in cancer patients. *J Infect Dis* 1983; 147:363.
47. Bergstrom P, Johnsson A, Cavallin-Stahl E, et al. Effects of cisplatin and amphotericin B on DNA adduct formation and toxicity in malignant glioma and normal tissues in rat. *Eur J Cancer*. 1997 Jan;33(1):153-9.
48. Christensen ML, Stewart CF, Crom WR. Evaluation of aminoglycoside disposition in patients previously treated with cisplatin. *Ther Drug Monit* 1989 ; 11: 631-6.
49. Product Information: Rituxan®, rituximab. Genentech, Inc., South San Francisco, CA, (PI revised 4/2001).
50. Komune S, Snow JB. Potentiating effects of cisplatin and ethacrynic acid in ototoxicity. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 594-7.
51. Kohn S, Fradis M, Podoshin L, et al. Ototoxicity resulting from combined administration of cisplatin and gentamicin. *Laryngoscope* 1997, 107(3): 407-8.
52. Riggs LC, Brummett RE, Guitjens SK, et al. Ototoxicity resulting from combined administration of cisplatin and gentamicin. *Laryngoscope*. 1996 Apr;106(4):401-6.
53. Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1692-703.
54. Grossman SA, Sheidler VR, Gilbert MR. Decreased phenytoin levels in patients receiving chemotherapy. *Am J Med* 1989; 87: 505-510.
55. Neef C, de Voogd-van der Straaten I. An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 372-5.
56. Dorr RT, Soble MJ, Alberts DS. Interaction of cimetidine but not ranitidine with cyclophosphamide in mice. *Cancer Res* 1986, 46(4 Pt 1): 1795-9.
57. Alberts DS; Mason-Liddil N; Plezia PM, et al. Lack of ranitidine effects on cyclophosphamide bone marrow toxicity or metabolism: a placebo-controlled clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1739-42.
58. Kennedy MJ, Zahurak ML, Donehower RC, et al. Phase I and pharmacologic study of sequences of paclitaxel and cyclophosphamide supported by granulocyte colony-stimulating factor in women with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:783-91.
59. Tolcher AW, Cowan KH, Noone M, et al. Phase I study of paclitaxel in combination with cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 95-102.
60. Product Information: Herceptin®, trastuzumab. Genentech, Inc., South San Francisco, CA, 1998
61. Oira S, Maezawa S, Irinoda Y, et al. Increased antitumor activity of cyclophosphamide (Endoxan) following pretreatment with inducer of drug-metabolizing enzymes (cytochrome P-450). *Tohoku J Exp Med* 1974, 114(1): 55-60.
62. Gryn J, Gordon R, Bapat A, et al. Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 1993, 12(3): 217-20.
63. Varis T, Kivisto K, Backman J et al. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:487-94.
64. McLelland J & Jack W: Phenytoin/dexamethasone interaction: a clinical problem (letter). *Lancet* 1978; 1:1096-1097.
65. Wong DD, Longenecker RG, Liepman M, et al. Phenytoin-dexamethasone: a possible drug-drug interaction. *JAMA* 1985, 254(15): 2062-3.
66. Privitera MR, Greden JF, Gardner RW et al: Interference by carbamazepine with the dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* 1982; 17:611-620.
67. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 1999;17:1516—25.
68. Zamboni W, Egorin M, Van Echo et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the combination of docetaxel and topotecan in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3288-3294.
69. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, et al: Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: Interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs. *Cancer Res* 56: 58-65, 1996
70. Schuller J, Czejka M, Kletzl H, et al: Doxorubicin (DOX) and Taxotere (TXT): A pharmacokinetic study of the combination in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 205a, 1998 (abstr 790).
71. Cattel L, Recalenda V, Airoidi M, et al. A sequence-dependent combination of docetaxel and vinorelbine: pharmacokinetic interactions. *Farmaco*. 2001 Oct;56(10):779-84.
72. Rushing DA, Raber SR, Rodvold KA, et al. The effects of cyclosporine on the pharmacokinetics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 1994 Aug 1;74(3):834-41.
73. Barbui T, Rambaldi A, Parenzan L, et al. Neurological symptoms and coma associated with doxorubicin administration during chronic cyclosporine therapy. *Lancet* 1992; 339: 1421.
74. Holmes FA, Madden T, Newman RA, et al. Sequence-dependent alteration of doxorubicin pharmacokinetics by paclitaxel in a phase I study of paclitaxel and doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2713—21.
75. Gianni L, Vigano L, Locatelli A, et al. Human pharmacokinetic characterization and in vitro study of the interaction between doxorubicin and paclitaxel in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1906—15.
76. Berg SL, Cowan KH, Balis FM, et al. Pharmacokinetics of taxol and doxorubicin administered alone and in combination by continuous 72-hour infusion. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 143-145.
77. Chang P, Riggs CE, Scheerer MT et al: Combination chemotherapy with adriamycin and streptozotocin: Clinicopharmacologic correlation of augmented adriamycin toxicity caused by streptozotocin. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:611-616.

78. Sonneveld P, Marie JP, Huisman C et al. Reversal of multidrug resistance by SDZ PSC833, combined with VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) in refractory multiple myeloma. A phase I study. *Leukemia* 1996; 10:1741-1750.
79. Advani R, Fisher GA, Lum BL, et al. A phase I trial of doxorubicin, paclitaxel, and valsopodar (PSC 833), a modulator of multidrug resistance. *Clin Cancer Res* 2001; 7(5):1221-9.
80. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*. 2001;98:1614-1615
81. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*. 2002 Aug 15;100(4):1168-71.
82. Minow RA; Stern MH; Casey JH, et al. Clinico-pathologic correlation of liver damage in patients treated with 6-mercaptopurine and Adriamycin. *Cancer* 1976; 38(4): 1524-8.
83. Rodriguez V, Bodey GP, McCreddie KB, et al. Combination 6-mercaptopurine-adriamycin in refractory adult acute leukemia. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:462-5.
84. Murray LS, Jodrell DI, Morrison JG, et al. The effect of cimetidine on the pharmacokinetics of epirubicin in patients with advanced breast cancer: preliminary evidence of a potentially common drug interaction. *Clin Oncol* 1998, 10: 35-8.
85. Venturini M, Lunardi G, Del Mastro L, et al. Sequence effect of epirubicin and paclitaxel treatment on pharmacokinetics and toxicity. *J Clin Oncol* 2000, 18(10): 2116-25
86. Product Information: Emcyte®, estramustine phosphate sodium. Kabi Pharmacia, Piscataway, NJ, 1999.
87. Lum B, Kaubisch S, Yahanda A, et al. Alteration of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporine in a phase I trial to modulate multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1992; 10:1635-1642.
88. Bisogno G, Cowie F, Boddy A, et al. High-dose cyclosporin with etoposide-toxicity and pharmacokinetic interaction in children with solid tumors. *Br J Cancer* 1998; 7(12): 2304-9.
89. Yahanda AM, Adler KM, Fisher GA, et al. Phase I trial of etoposide with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 1992; 10:1624-1634.
90. Lacayo NJ, Lum BL, Becton DL, et al. Pharmacokinetic interactions of cyclosporine with etoposide and mitoxantrone in children with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2002 May;16(5):920-7.
91. Keller R, Altermatt H, Donatsch P, et al: Pharmacologic interactions between the resistance-modifying cyclosporine SDZ PSC 833 and etoposide (VP 16-213) enhance in vitro cytostatic activity and toxicity. *Int J Cancer* 1992; 51:433-438.
92. Boote DJ, Dennis PR, Twentyman, et al. Phase I study of etoposide with SDZ PSC833 as a modulator of multidrug resistance in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:610-618.
93. Kornblau SM, Estey E, Madden T, et al: Phase I study of mitoxantrone plus etoposide with multidrug blockade by SDZ PSC-833 in relapses or refractory acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 1997; 15:1796-1802.
94. Rodman JH, Murry DJ, Madden T, et al. Pharmacokinetics of high doses of etoposide and the influence of anticonvulsants in pediatric cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 156.
95. Le AT, Hasson NK, Lum BL. Enhancement of warfarin response in a patient receiving etoposide and carboplatin chemotherapy. *Ann Pharmacother*. 1997 Sep;31(9):1006-8.
96. Ward K, Bitran JD. Warfarin, etoposide, and vindesine interactions. *Cancer Treat Rep*. 1984 May;68(5):817-8.
97. Product Information: Fludara®, fludarabine. Berlex Laboratories, Wayne, NJ, 1997.
98. Product Information: Nipent®, pentostatin. Parke-Davis, Morris Plains, NJ, 1994.
99. Machover D, Schwarzenberg L, Goldschmidt E et al: Treatment of advanced colorectal and gastric adenocarcinomas with 5-FU combined with high dose folinic acid: a pilot study. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:1803-1807.
100. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al: Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:2386-2390.
101. Benz C, Tillis T, Tattelman E, Cadman E. Optimal schedule of methotrexate and 5-fluorouracil in human breast cancer. *Cancer Res*. 1982 May;42(5):2081-6.
102. Bardakji Z, Jolivet J, Langelier Y, et al: 5-Fluorouracil-metronidazole combination therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18:140-144.
103. Wajima T & Mukhopadhyay P: Possible interactions between warfarin and 5-fluorouracil (letter). *Am J Hematol* 1992; 40: 238.
104. Scarfe MA & Israel MK: Possible drug interaction between warfarin and combination of levamisole and fluorouracil. *Ann Pharmacother* 1994; 28:464-467
105. Brown MC: An adverse interaction between warfarin and 5-fluorouracil: a case report and review of the literature. *Chemotherapy* 1999; 45:392 -395.
106. Aki Z, Kotiloglu G & Ozyilkan O: A patient with a prolonged prothrombin time due to an adverse interaction between 5-fluorouracil and warfarin (letter). *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1093-1094.
107. Chlebowski RT, Gota CH, Chan KK et al: Clinical and pharmacokinetic effects of combined warfarin and 5-fluorouracil in advanced colon cancer. *Cancer Res* 1982; 42:4827-4830.
108. Lokich JJ, Pitman SW, Skarin AT. Combined 5-fluorouracil and hydroxyurea therapy for gastrointestinal cancer. *Oncology* 1975, 32(1): 34-7.
109. Harvey VJ, Slevin ML, Dilloway MR, et al. The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:421-30.
110. Desai AA, Vogelzang NJ, Rini BI, et al. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002 Oct 15;95(8):1629-36.
111. Product Information: Eulexin®, flutamide. Schering Corporation, Kenilworth, NJ, (PI revised 03/2001).

112. Kinikar SA, Kolesar JM. Identification of a gemcitabine-warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1331-1333.
113. Konecny G, Untch M, Slamon D, et al. Drug interactions and cytotoxic effects of paclitaxel in combination with carboplatin, epirubicin, gemcitabine or vinorelbine in breast cancer cell lines and tumor samples. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Jun;67(3):223-33.
114. Longhurst HJ, Pinching AJ: Pancreatitis associated with hydroxyurea in combination with didanosine. *BMJ* 2001; 322:81.
115. Hall G, Lind MJ, Huang M, et al: Intravenous infusions of ifosfamide mesna and perturbation of warfarin anticoagulant control. *Postgrad Med J* 1990; 66:860-861.
116. Kerbusch T, Jansen RLH, Mathot RAA, et al. Modulation of the cytochrome P450-mediated metabolism of ifosfamide by ketoconazole and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:132-41.
117. Product Information: Gleevec®, imatinib mesylate. Novartis Pharmaceuticals Corp. (PI revised 05/2001).
118. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res.* 2002 May;8(5):935-42.
119. Druker B, Talpaz M, Resta D, et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-1037.
120. Williams SJ, Baird-Lambert JA, Farrell GC. Inhibition of theophylline metabolism by interferon. *Lancet* 1987 Oct 24;2(8565):939-41
121. Product Information: Retrovir®, zidovudine. Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, NC, 1996.
122. Kehrler DFS, Mathijssen RHJ, Verweij J, et al. Modulation of irinotecan by ketoconazole. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3122-29.
123. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1247-9.
124. Murry DJ, Cherrick I, Salama V, et al. Influence of phenytoin on the disposition of irinotecan: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002, 24(2): 130-3.
125. Mathijssen RH, Sparreboom A, Dumez H, et al. Altered irinotecan metabolism in a patient receiving phenytoin. *Anticancer Drugs.* 2002 Feb;13(2):139-40.
126. Kuhn JG. Influence of anticonvulsants on the metabolism and elimination of irinotecan. A North American Brain Tumor Consortium preliminary report. *Oncology* (Huntingt). 2002 Aug;16(8 Suppl 7):33-40.
127. Dowsett M, Pfister C, Johnston SRD, et al: Impact of tamoxifen on the pharmacokinetics and endocrine effects of the aromatase inhibitor letrozole in postmenopausal women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5:2338-2343.
128. Perez-Gallardo L, Blanco ML, Soria H, et al: Displacement of rifampicin bound to serum proteins by addition of levamisole. *Biomed Pharmacother* 1992; 46:173-174.
129. Hess WA, Kornblith PL. Combination of lomustine and cimetidine in the treatment of a patient with malignant glioblastoma: a case report. *Cancer Treat Rep.* 1985 Jun;69(6):733.
130. Muller PJ, Tator CH, Bloom ML. Use of phenobarbital and high doses of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea in the treatment of brain tumor-bearing mice. *Cancer Res.* 1983 May;43(5):2068-71.
131. Sviland L, Robinson A, Proctor SJ, et al: Interaction of cimetidine with oral melphalan: a pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20:173-175.
132. Berns A, Rubinfeld S, Rymzo WT Jr: Hazard of combining allopurinol and thiopurine (letter). *N Engl J Med* 1972; 286:730.
133. Zimm S, Collins JM, O'Neill D, et al. Inhibition of first-pass metabolism in cancer chemotherapy: Interaction of 6-mercaptopurine and allopurinol. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34(6): 810-17.
134. Spiers AS, Mibashan RS. Letter: Increased warfarin requirement during mercaptopurine therapy: a new drug interaction. *Lancet* 1974, 2(7874): 221-2.
135. Balis FM, Holcenburg JS, Zimm S, et al. The effect of methotrexate on the bioavailability of oral 6-mercaptopurine. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 384-387.
136. Innocenti F, Danesi R, Dipaolo A, et al. Clinical and experimental pharmacokinetic interaction between 6-mercaptopurine and methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 37: 409-414.
137. Schmiegelow K, Bretton-Meyer U. 6-mercaptopurine dosage and pharmacokinetics influence the degree of bone marrow toxicity following high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2001, 15(1): 74-9.
138. Frenia ML, Long KS. Methotrexate and non-steroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992; 26(2): 234-7.
139. Tracy TS, Krohn K, Jones DR, et al. The effects of salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(2): 121-5.
140. Maiche AG. Acute renal failure due to concomitant action of methotrexate and indomethacin. *Lancet* 1986; 1(8494): 1390.
141. Dupuis LL, Koren G, Shore A, et al. Methotrexate-nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction in children with arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17(11): 1469-73.
142. Furst DE, Herman RA, Koehnke R, et al. Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci.* 1990 Sep;79(9):782-6.
143. Erttmann R & Landbeck G: Effect of oral cholestyramine on the elimination of high-dose methotrexate. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985; 110:48-50.
144. Korstanje MJ, van Breda Vriesman CJP, van de Staak WJBM: Cyclosporine and methotrexate: a dangerous combination. *Am Acad Dermatol* 1990; 23:320-321.

145. Cohen MH, Creaven PJ, Fossieck BE, et al. Effect of oral prophylactic broad spectrum nonabsorbable antibiotics on the gastrointestinal absorption of nutrients and methotrexate in small cell bronchogenic carcinoma patients. *Cancer* 1976; 38(4): 1556-9.
146. Liegler DG, Henderson ES, Hahn MA, et al: The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1969; 10:849-857.
147. Ronchera CL, Hernandez T, Peris JE, et al: Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxicillin. *Ther Drug Monit* 1993; 15(5): 375-379.
148. Dean R, Nachman J, Lorenzana AN, et al: Possible methotrexate-mezlocillin interaction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 88-92.
149. Riva R, Albani F, Baruzzi A: On the interaction between phenytoin and antineoplastic agents (letter). *Ther Drug Monit* 1985; 7:123-126.
150. Aherne GW, Piall E, Mark V, et al. Prolongation and enhancement of serum methotrexate concentration by probenecid. *Br Med J* 1978; 1: 1097-1099.
151. Howell SB, Olshen RA, Rice JA: Effect of probenecid on cerebrospinal fluid methotrexate kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26:641-646.
152. Basin KS, Escalante A, Beardmore TD. Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid. *J Rheumatol* 1991; 18:609-610.
153. Price P, Thompson H, Bessell EM, et al. Renal impairment following the combined use of high-dose methotrexate and procarbazine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 21:265-267.
154. Ferrazzini G, Klein J, Sulh H, et al: Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J Pediatr* 1990; 117:823-826.
155. Thomas MH, Gutterman LA. Methotrexate toxicity in a patient receiving trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Rheumatol* 1986; 13:440-441.
156. Groenendal H, Rampen FHJ. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole-a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:358-360.
157. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB. Pancytopenia and methotrexate with trimethoprim-sulfamethoxazole (letter). *Ann Intern Med* 1989; 111:261.
158. Maricic M, Davis M, Gall EP: Megaloblastic pancytopenia in a patient receiving concurrent methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. *Arthritis Rheum* 1986; 29:133-135.
159. Varis T, Kaukonen KM, Kivisto KT, et al: Plasma concentrations and effects of oral methylprednisolone are considerably increased by itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:363-368.
160. Varis T, Kivisto K, Neuvonen P, et al. Grapefruit juice can increase the plasma concentrations of oral methylprednisolone. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:489-493.
161. Stjernholm MR, Katz FH. Effects of diphenylhydantoin, phenobarbital, and diazepam on the metabolism of methylprednisolone and its sodium succinate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975 Nov;41(5):887-93.
162. Raderer M, Kornek G, Hejna M, et al. Acute pulmonary toxicity associated with high-dose vinorelbine and mitomycin C. *Ann Oncol*. 1996 Nov;7(9):973-5.
163. Rivera MP, Kris MG, Gralla RJ, et al. Syndrome of acute dyspnea related to combined mitomycin plus vinca alkaloid chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1995 Jun;18(3):245-50.
164. Rao SX, Ramaswamy G, Levin M et al: Fatal acute respiratory failure after vinblastine-mitomycin therapy in lung carcinoma. *Arch Intern Med* 1985; 145:1905-1907.
165. Hoelzer KL, Harrison BR, Luedke SW, et al: Vinblastine-associated pulmonary toxicity in patients receiving combination therapy with mitomycin and cisplatin. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20:287-289.
166. Montes A, Powles TJ, O'Brien ME, et al. A toxic interaction between mitomycin C and tamoxifen causing the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1854-7.
167. Product Information: Nilandron®, nilutamide. Hoechst Marion Roussel, Inc., Kansas City, MO, 1996.
168. Fetell MR, Grossman SA, Fisher JD, et al: Preirradiation paclitaxel in glioblastoma multiforme: efficacy, pharmacology, and drug interactions. *J Clin Oncol* 1997; 15:3121-3128.
169. Kang MH, Figg WD, Ando Y, Blagosklonny MV, et al. The P-glycoprotein antagonist PSC 833 increases the plasma concentrations of 6 α -hydroxypaclitaxel, a major metabolite of paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2001 Jun;7(6):1610-7.
170. Mulatero C, McClaren BR, Mason M, et al. Evidence for a schedule-dependent deleterious interaction between paclitaxel, vinblastine and cisplatin (PVC) in the treatment of advanced transitional cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2000 Dec;83(12):1612-6.
171. Product Information: Photofrin®, porfimer. QLT Phototherapeutics Inc, Seattle, WA, 1999.
172. Ulrich B, Frey FJ, Speck RF, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of ketoconazole-prednisolone interaction. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Feb;260(2):487-90.
173. McAllister WAC, Thompson PJ, Al-Habel SM, et al: Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J* 1983; 286:923-925.
174. Buffington GA, Dominguez JH, Piering WF, et al: Interaction of rifampin and glucocorticoids. Adverse effect on renal allograft function. *JAMA* 1976; 236:1958-1960.
175. Brooks SM, Werk EE, Ackerman SJ, et al: Adverse effects of phenobarbital on corticosteroid metabolism in patients with bronchial asthma. *N Engl J Med* 1972; 286:1125-1128.
176. Gambertoglio J, Kapusnik J, Holford N, et al: Enhancement of prednisolone elimination by anticonvulsants in renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31:228.
177. Product Information: Matulane®, procarbazine. Roche Laboratories, Nutley, NJ, 1998.

178. Brown CS & Bryant SG: Monoamine oxidase inhibitors: safety and efficacy issues. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22:232-235.
179. Sternbach H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-713.
180. Lehmann DF, Hurteau TE, Newman N, et al. Anticonvulsant usage is associated with an increased risk of procarbazine hypersensitivity reactions in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Aug;62(2):225-9.
181. Koranyi L, Gero L: Influence of diphenylhydantoin on the effect of streptozotocin (letter). *Br Med J* 1979; 1:127.
182. Tenni P, Lalich DL, Byrne MJ: Life threatening interaction between tamoxifen and warfarin. *Br Med J* 1989; 298:93-94.
183. Lodwick R, McConkey B, Brown AM: Life threatening interaction between tamoxifen and warfarin. *Br Med J* 1987; 295:1141.
184. Richie LD, Grant SM. Tamoxifen-warfarin interactions: the Aberdeen hospitals drug file. *Br Med J* 1989; 298: 1253.
185. Kivisto KT, Villikka K, Nyman L, et al. Tamoxifen and toremifene concentrations in plasma are greatly decreased by rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:648—54.
186. Baker DK, Relling MV, Pui C-H, et al. Increased teniposide clearance with concomitant anticonvulsant therapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 311-315.
187. Zamboni WC, Gajjar AJ, Heideman RL, et al: Phenytoin alters the disposition of topotecan and N-desmethyl metabolite in a patient with medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 4: 783-789, 1998.
188. Product information. Product Information: Fareston®, toremifene. Schering Corp, NJ, 1999.
189. Fex G, Larsson K, Andersson A, et al. Low serum concentration of all-trans and 13-cis retinoic acids in patients treated with phenytoin, carbamazepine and valproate. Possible relation to teratogenicity. *Arch Toxicol* 1995; 69(8): 572-4.
190. Heusner JJ, Franklin MR. Inhibition of metabolism of the 'nonclassical' antifolate, trimetrexate (2,4-diamino-5-methyl-6-[(3,4,5-trimethoxyanilino)methyl]quinazoline) by drugs containing an imidazole moiety. *Pharmacology* 1985; 30(5): 266-72.
191. Tobe SW, Siu LL, Jamal SA, et al: Vinblastine and erythromycin: an unrecognized serious drug interaction. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 35:188-190.
192. Chan JD: Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids: summary of case reports. *Pharmacotherapy* 1998; 18:1304-1307.
193. Bohme A, Ganser A, Hoelzer D: Aggravation of vincristine-induced neurotoxicity by itraconazole in the treatment of adult ALL. *Ann Hematol* 1995; 71:311-312.
194. Gillies J, Hung KA, Fitzsimons E, et al. Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole. *Clin Lab Haematol* 1998; 20(2): 123-4.
195. Weber DM, Dimopoulos MA, Alexanian R. Increased neurotoxicity with VAD-cyclosporin in multiple myeloma. *Lancet* 1993; 341:558-9.
196. Bertrand Y, Capdeville R, Balduck N, et al. Cyclosporine A used to reverse drug resistance increases vincristine neurotoxicity. *Am J Hematol* 1992; 40:158-9.
197. Villikka K, Kivisto KT, Maenpaa H, et al. Cytochrome P450-inducing antiepileptics increase the clearance of vincristine in patients with brain tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Dec;66(6):589-93.
198. Fedeli L, Colozza M, Boschetti E, et al: Pharmacokinetics of vincristine in cancer patients treated with nifedipine. *Cancer* 1989; 64:1805-1811.
199. Weintraub M, Adde MA, Venzon DJ, et al. Severe atypical neuropathy associated with administration of hematopoietic colony-stimulating factors and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14:935-940.
200. Bosque E: Possible drug interaction between itraconazole and vinorelbine tartrate leading to death after one dose of chemotherapy. *Ann Intern Med* 2001; 134(5): 427.
201. May S. Significant drug-drug interactions in the oncology patient. *Semin Oncol* 1992; 8:95-101.
202. Evans WE, Relling MV. Clinical pharmacokinetics-pharmacodynamics of anticancer drugs. *Clin Pharmacokin* 1989; 16: 327-336.
203. Canellos GP, Haskell CM, Arseneau J, et al. Hypoalbuminemic and hypocholesterolemic effect of L-asparaginase (NSC-109,229) treatment in man--a preliminary report. *Cancer Chemother Rep.* 1969 Feb;53(1):67-9.
204. Ciummo PE and Katz NL. Interactions and drug-metabolizing enzymes. *Am Pharm* 1995 Sep; NS35(9):41-51; quiz 51-3.
205. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, ed. Drug Information Handbook. 9th ed, Hudson, OH. American Pharmaceutical Association. 2001-2002.
206. Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 523-530.
207. Goldwasser F, Lemoine A, Gross M, et al. Topotecan is a cytochrome P450-3A inhibitor : Clinical and pharmacologic evidence. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1999 ; 40 :84. (abstract 559).
208. Relling MV, Evans R, Dass C, et al. Human cytochrome P450 metabolism of teniposide and etoposide. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 491-496.
209. Chang TK, Yu L, Maurel P, et al. Enhanced cyclophosphamide and ifosfamide activation in primary human hepatocyte cultures: response to cytochrome P-450 inducers and autoinduction by oxazaphosphorines. *Cancer Res* 1997; 57:1946-54.
210. Murray M, Butler AM, Stupans I. Competitive inhibition of human liver microsomal cytochrome P450 3A-dependent steroid 6-beta-hydroxylation activity by cyclophosphamide and ifosfamide in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 645-649.
211. Granvil CP, Madan A, Sharkawi M, et al. Role of CYP2B6 and CYP3A4 in the in vitro N-dechloroethylation of (R)- and (S)-ifosfamide in human liver microsomes. *Drug Metab Disp* 1999; 27:533-41

212. Grimm SW, Dyroff MC. Inhibition of human drug metabolizing cytochromes P450 by anastrozole, a potent and selective inhibitor of aromatase. *Drug Metab Dispos*. 1997 May;25(5):598-602.
213. Rahman A, Korzekwa KR, Grogan J, et al. Selective biotransformation of taxol to 6-alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res* 1994; 54: 5543-5546.
214. Kumar GN, Walle UK, Walle T. Cytochrome P450 3A-mediated human liver microsomal taxol 6-alpha-hydroxylation. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1160-1165.
215. Jacolot F, Simon I, Dreano Y, et al. Identification of the cytochrome P450 IIIA family as the enzymes involved in the N-demethylation of tamoxifen in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1911-1919.
216. Product Information: Gleevec®, imatinib mesylate. Novartis Pharmaceuticals Corp. (PI revised 05/2001).
217. McSorley LC, Daly AK. Identification of human cytochrome P450 isoforms that contribute to all-trans-retinoic acid 4-hydroxylation. *Biochem Pharmacol*. 2000 Aug 15;60(4):517-26.
218. Nadin L, Murray M. Participation of CYP2C8 in retinoic acid 4-hydroxylation in human hepatic microsomes. *Biochem Pharmacol*. 1999 Oct 1;58(7):1201-8.
219. Zhou-Pan XR, Seree E, Zhou XJ, et al. Involvement of human liver cytochrome P450 3A in vinblastine metabolism: drug interactions. *Cancer Res* 1993, 53: 5121-6.
220. Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, et al. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Sep;72(3):265-75.
221. Tatro DS, ed. Drug Interaction Facts. St. Louis, MO. *Facts and Comparisons*; 2002 (updated quarterly).
222. Kintzel PE, Dorr RT. Antitumor treatment-anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995;21:33—64.
223. Breithaupt H, Kuenzlen E, et al. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate following infusions of high dose methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1733-41.
224. Bleyer A. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer* 1978 Jan;41(1):36-51.
225. Daugaard G, Rossing N, Rorth M. Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high dose. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988 ; 21: 163-7.
226. Ballet F, Vrignaud P, Robert J, et al. Hepatic extraction, metabolism and biliary excretion of doxorubicin in the isolated perfused rat liver. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987;19(3):240-5.
227. Clarke SJ, Rivory LP. Clinical pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Feb;36(2):99-114.
228. Jackson DV Jr, Castle MC, Bender RA. Biliary excretion of vincristine. *Clin Pharmacol Ther*. 1978 Jul;24(1):101-7.
229. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, et al: Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults. 4th Edition. American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1999.
230. Patterson WP, Reams GP. Renal and electrolyte abnormalities due to chemotherapy (chapter 41) in: Perry MC, ed. The Chemotherapy Sourcebook, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 494-504.
231. Perry MC. Chemotherapeutic agents and hepatotoxicity. *Semin Oncol* 1992, 19(5) p551-65.
232. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001; 162-76.
233. Mustafa Samur. Docetaxel and Liver Dysfunction: Is It Absolutely Contraindicated? *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 319-321.
234. Stewart CF, Arbuck SG, Fleming RA, et al. Changes in the clearance of total and unbound etoposide in patients with liver dysfunction. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1874-9.
235. Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol* 1997, 15(2) p833-9.
236. Galkson G, Hunt M, Borden EC, et al. An extended phase II trial of ifosfamide plus mesna in malignant mesothelioma. *Invest New Drugs* 1992; 10: 337-43.
237. Baker SD, Ravdin P, Aylesworth C, et al: A phase I and pharmacokinetic (PK) study of docetaxel in cancer patients (PTS) with liver dysfunction due to malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 192a, 1998 (abstr 739) .
238. Zamboni WC, Heideman RL, Meyer WH, et al. Pharmacokinetics (PK) of topotecan in pediatric patients with normal and altered renal function. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15: 180, 1996 (abstr 371).
239. O'Reilly S, Rowinsky E, Slichenmyer W, et al. Phase I and pharmacologic studies of topotecan in patients with impaired hepatic function. *J Natl Cancer Inst* 88: 817-824, 1996.
240. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 11th ed, Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, c2001.
241. Bertino JR. "Rescue" techniques in cancer chemotherapy: use of leucovorin and other rescue agents after methotrexate treatment. *Semin Oncol* 1977 4:203-16.
242. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; 24:128-131.
243. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-1850.
244. Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR et al. Effect of warfarin anticoagulation on survival in carcinoma of the lung, colon, head and neck, and prostate. *Cancer* 1984; 53:2046-52.
245. Falanga A, Levine MN, Consonni R, Gritti G, Delaini F, Oldani E et al. The effect of very-low-dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: Results from a randomized trial. *Thromb Haemost* 1998; 79:23-7.
246. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343:886-89.
247. Rajan R, Gafni A, Levine M, Hirsh J, Gent M. Very low-dose warfarin prophylaxis to prevent thromboembolism in women with metastatic breast cancer receiving chemotherapy: An economic evaluation. *J Clin Oncol* 1995; 13:42-46.
248. Package insert. Coumadin (warfarin sodium). Wilmington, Delaware: DuPont Pharma. June, 1996.

249. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121:676-83.