

## Sunitynib – interakcje farmakokinetyczne

### *Sunitinib – pharmacokinetic interactions*

**Edyta Szalek**

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Inhibitory kinazy tyrozynowej (TKIs, ang. tyrosine kinase inhibitors), są stosowane w terapii celowanej, która opiera się na wykorzystaniu działania leków na nieprawidłowo funkcjonujące komórki nowotworowe. Kinazy tyrozynowe są odpowiedzialne za przekazywanie sygnału od receptorów błonowych do wnętrza komórki, jednak ich nadmierna aktywność – obserwowana w tkankach nowotworowych - prowadzi do niekontrolowanej proliferacji komórek, nasilenia procesów angiogenezy, a także blokowania apoptozy. TKIs przez konkurencyjne blokowanie miejsc wiązania ATP kinaz tyrozynowych hamują rozrost tkanki nowotworowej. W 2006 roku FDA zarejestrowała do leczenia sunitynib, będący inhibitorem m.in. receptorów płytkowego czynnika wzrostu, czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego, a także ponad 80 różnych kinaz. Sunitynib charakteryzuje się korzystnym profilem działań niepożądanych, liniową farmakokinetyką w zakresie dawek terapeutycznych, wykazuje dobre wchłanianie, dużą objętość dystrybucji (2230 l) i długi biologiczny okres półtrwania (40-60 h). Lek oraz jego aktywny metabolit SU12662 ulegają biotransformacji przy udziale CYP3A4, dlatego sunitynib może wykazywać liczne interakcje lekowe. Sunitynib blokując aktywność niektórych białek transportowych z nadrodziny ABC (ang. ATP binding cassette), w tym białka oporności raka piersi (BCRP, ang. breast cancer resistance protein) oraz glikoproteiny P (P-gp) także może być przyczyną zmiany stężenia równocześnie stosowanych leków. Z drugiej strony możliwość zahamowania białkowych transporterów, dla których sunitynib jest substratem, daje szansę zwiększenia penetracji leku przez barierę krew-mózg oraz krew-oko, co może poprawić skuteczność leczenia odpowiednio przerzutów nowotworowych do mózgu i czerniaka naczyniówki. (*Farm Współ 2014; 7: 86-94*)

*Słowa kluczowe: sunitynib, interakcje, farmakokinetyka*

### Summary

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are applied in targeted therapy, which is based on the effect of drugs on malfunctioning neoplastic cells. Tyrosine kinases are responsible for transmitting signal from membrane receptors to the cell interior. However, tyrosine kinase hyperactivity, which can be observed in neoplastic tissues, leads to uncontrolled cell proliferation, intensified angiogenic processes and apoptosis blocking. TKIs inhibit the growth of the neoplastic tissue by competitive blockage of ATP-binding sites of tyrosine kinases. In 2006 the FDA approved sunitinib for the treatment of renal cell carcinoma (RCC). It is an inhibitor of platelet-derived growth factor receptors, vascular endothelial growth factor receptors and more than 80 different kinases. Sunitinib is characterised by a favourable adverse drug reaction profile, linear pharmacokinetics in therapeutic doses, good absorption, high volume of distribution (2230 l) and long half-life (40-60 h). The drug and its active metabolite, SU12662, are biotransformed with CYP3A4. Therefore, sunitinib may exhibit numerous drug interactions. Sunitinib blocks the activity of some transport proteins of the ATP-binding cassette family (the ABC superfamily), including breast cancer resistance proteins (BCRP) and P-glycoproteins (P-gp), and it may cause changes in the concentration of simultaneously applied drugs. On the other hand, the possibility to inhibit these proteins gives a chance to increase the penetration of sunitinib through the blood-brain and blood-eye barriers. As a result, this may improve the efficacy of treatment of neoplastic metastases to the brain and uveal melanoma, respectively. (*Farm Współ 2014; 7: 86-94*)

*Keywords: sunitinib, interactions, pharmacokinetic*

Stale rosnąca liczba pacjentów onkologicznych wymusza poszukiwanie nowych leków, które będą cechowały się wybiórczym działaniem na komórkę nowotworową, dobrą tolerancją i penetracją tkankową. Duże znaczenie dla komfortu leczonego pacjenta ma również doustna droga podania leku, która eliminuje przedłużoną i kosztowną hospitalizację. Nadrzędnym celem terapii przeciwnowotworowej będzie oczywiście możliwość wyleczenia i przedłużenie życia pacjentów. Szansę na efektywniejsze leczenie stwarza terapia celowana, która jest ukierunkowana molekularnie i opiera się na hamowaniu tylko określonych szlaków sygnałowych w procesie progresji nowotworu.

Lekami ukierunkowanymi molekularnie są inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. ang. tyrosine kinase inhibitors, TKIs). Kinazy tyrozynowe są to enzymy przekazujące sygnał od receptorów błonowych do wnętrza komórki. Są one jednak także zaangażowane w powstawanie nowotworów. Nadmierna aktywacja receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych prowadzi m.in. do zaburzeń w szlakach sygnałowych komórki i w efekcie do promowania niekontrolowanej proliferacji komórek, nasilenia procesów angiogenezy, a także blokowanie apoptozy. Do inhibitorów kinaz tyrozynowych należy m.in. sunitynib, który został zarejestrowany do leczenia w 2006 roku przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. US Food and Drug Administration, FDA). Podstawowe wskazania do stosowania sunitynibu obejmują leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumor, GIST), zaawansowanego raka nerki (ang. renal cell carcinoma, RCC) i (lub) raka nerki z przerzutami (ang. metastatic renal cell cancer, MRCC) oraz nowotworów neuroendokrynych trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumor, pNET). Na świecie trwają liczne badania nad wykorzystaniem sunitynibu w leczeniu także innych typów nowotworów, jak rak płuc, jelita grubego, prostaty, piersi, jajnika, oka, glejaków i innych. Mechanizm działania przeciwnowotworowego sunitynibu jest wielokierunkowy i polega m.in. na inhibicji receptorów: płytkowego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor, PDGFRa i PDGFRb), czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R), glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET) [1]. Sunitynib jest

stosunkowo nowym terapeutycznym i aktualnie nie ma zbyt wiele dostępnych badań *in vivo* dotyczących jego interakcji z innymi lekami i pożywieniem, a wiele przewidywanych teoretycznie interakcji nie musi mieć znaczenia klinicznego. Złożony charakter terapii przeciwnowotworowej wymaga stosowania wielu leków, których wzajemne oddziaływanie może prowadzić do korzystnych lub niepożądanych efektów [2]. Pozytywne interakcje prowadzą m.in. do zwiększenia skuteczności leczenia przeciwnowotworowego (np. kapecytabina + docetaksel [3]), bądź zmniejszenia niepożądanych działań leków (ndł). Niekorzystne interakcje są natomiast przyczyną osłabienia działania terapeutycznego (np. imatinib + *Hypericum perforatum* [4]) lub nasilenia ndł (np. karboplatyna + tobramycyna [5]). Interakcje mogą wynikać z cech leku (np. mała stabilność w przewodzie pokarmowym, podatność wchłaniania na wpływ pokarmu, zależność rozpuszczalności leku od pH) oraz jego farmakokinetyki (np. farmakokinetyka nieliniowa).

### Farmakokinetyka sunitynibu

Sunitynib po podaniu doustnym u zwierząt ulega niemal całkowitemu wchłonięciu [6]. Lek osiąga stężenie maksymalne we krwi ( $C_{max}$ ) po ok. 6-12 h, a stan stacjonarny po 10-14 dniach. Po podaniu dawki 50 mg/24h stężenie sunitynibu jest powyżej 50 ng/ml, wartości wymaganej do zahamowania fosforylacji receptorów *in vitro* i w konsekwencji do zatrzymania wzrostu guzów *in vivo*. Obserwuje się proporcjonalny wzrost stężenia maksymalnego i AUC leku dla dawek w zakresie 25-100 mg. Duża objętość dystrybucji sunitynibu (ok. 2230 l) oznacza dobrą penetrację tkankową. Lek wiąże się w dużym stopniu z albuminami krwi (ok. 95%). Sunitynib jest metabolizowany w wątrobie do czynnego farmakologicznie metabolitu (SU12662), stanowiącego 23-37% całkowitej ekspozycji na lek. Biotransformacja poprzez dezetylację sunitynibu i SU12662 zachodzi przy udziale CYP3A4. Długie biologiczne okresy półtrwania sunitynibu i SU12662 (odpowiednio 40-60 h i 80-110 h) umożliwiają dawkowanie leku raz na dobę. 61% dawki leku jest wydalane z kałem, a ok. 16% - z moczem. Niewielki stopień usuwania leku drogą nerkową eliminuje konieczność indywidualizacji jego dawkowania u pacjentów ze słabą lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Natomiast u pacjentów z MRCC, z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min bądź dializowanych, dawkowanie 25-50 mg/24h jest także bezpieczne, choć wymagane

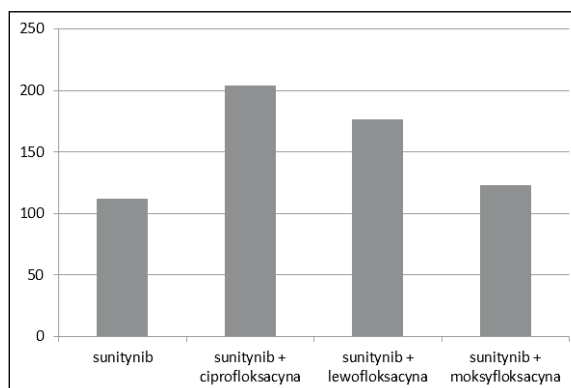
jest dokładne monitorowanie chorych [7]. Pomimo znacznego metabolizmu wątrobowego sunitynibu nie stwierdza się istotnych zmian farmakokinetyki leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [1,8]. W doświadczalnie wywołanej cukrzycy aloksanowej u królików Szałek i wsp. wykazali istotny wzrost stężenia maksymalnego i AUC sunitynibu oraz SU12662 [9]. W cukrzycy dochodzi do zmiany aktywności wielu enzymów uczestniczących w biotransformacji leków [10]. W przypadku CYP3A4, odpowiedzialnego za metabolizm sunitynibu i SU12662, obserwuje się inhibicję, która prowadzi do wzrostu stężenia jego substratów [11]. U pacjentów z cukrzycą leczonych sunitynibem należy dodatkowo zwrócić uwagę na ryzyko hipoglikemii. Mechanizm działania hipoglikemicznego sunitynibu jest wynikiem m.in. inhibicji receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR) i receptorów czynnika komórek pnia (c-Kit) [12]. Autorka w badaniach chronofarmakokinetyki leku u królików wykazała, że po podaniu sunitynibu wieczorem uzyskano większą ekspozycję na lek i mniejszą redukcję glikemii w porównaniu do grupy zwierząt otrzymujących lek rano [13].

### Interakcje lekowe sunitynibu

Lek oraz jego aktywny metabolit SU12662 ulegają biotransformacji przy udziale CYP3A4, dlatego sunitynib może wykazywać liczne interakcje lekowe. Arakawa-Todo i wsp. wykazali w badaniach na szczurach interakcję sunitynibu z cymetydyną (bloker receptorów histaminowych H<sub>2</sub>), która jest znanym inhibitorem CYP3A4. Po podaniu obu leków zaobserwowano spadek klirensu i wydłużenie biologicznego okresu półtrwania sunitynibu u zwierząt doświadczalnych, a więc dłuższą jego eliminację z ustroju [14]. Ketokonazol (silny inhibitor CYP3A4) u zdrowych ochotników zwiększał  $C_{max}$  i  $AUC_{\infty}$  kompleksu sunitynib + SU12662 odpowiednio o 49% i 51%, natomiast podanie ryfampicyny (induktor CYP3A4) prowadziło do redukcji tych parametrów farmakokinetycznych odpowiednio o 23% i 46% [1].

W badaniach przeprowadzonych przez Autorkę w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji na modelu zwierzęcym, najczęściej stosowane antybiotyki makrolidowe, jak klarytromycyna (inhibitor CYP3A4 i P-gp) i azytromycyna, nie wpływały istotnie na stężenie sunitynibu i jego aktywnego metabolitu [15]. Natomiast wzrost stężenia leku wykazano u królików po dożylnym podaniu

fluorochinolonów: ciprofloksacyny (inhibitor CYP3A4) i lewofloksacyny (inhibitor P-gp) [16]. Na skutek zahamowania przez ciprofloksacynę metabolizmu sunitynibu obserwowano wzrost stężenia leku z 111,8 do 203,8 ng/ml oraz  $AUC_{0-\infty}$  z 3256,3 do 6261,5 ng·h/ml. Hamowanie P-gp przez lewofloksacynę spowalniało wydalanie sunitynibu i w efekcie stężenie maksymalne TKI wynosiło 176,5 ng/ml, natomiast  $AUC$  5210,9 ng·h/ml. Dla fluorochinolonu IV generacji – moksyflokscacyny, nie wykazano interakcji farmakokinetycznej z sunitynibem (Rycina 1).



Rycina 1. Stężenia maksymalne sunitynibu [ng/ml] u królików po podaniu z antybiotykami fluorochinolonowymi (badania własne) [16]

Figure 1. Sunitinib maximum concentrations [ng/ml] in rabbits after the administration with fluoroquinolones (the author's investigations) [16]

Niewiele jest także danych dotyczących interakcji inhibitorów kinaz tyrozynowych i leków przeciwbólowych. Aktualnie w piśmiennictwie są opisane dwa przypadki ostrej niewydolności wątroby, zakończonych zgonem pacjentów, po podaniu sunitynibu lub imatinibu z paracetamolem [17,18]. Paracetamol jest stosowany w leczeniu gorączki oraz bólu o słabym lub umiarkowanym nasileniu i stanowi cenną alternatywę dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Za hepatotoksyczne działanie paracetamolu odpowiada powstający przy udziale cytochromu P-450 jego metabolit N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPQI). Ok. 60% dawki paracetamolu jest sprzęgane z kwasem glukuronowym przy udziale transferazy glukuronowej, 30-35% dawki łączy się z kwasem siarkowym za pomocą fenolosulfotransferazy, a tylko 3-4% dawki

ulega biotransformacji do toksycznego metabolitu pośredniego - NAPQI, który dalej jest łączony z glutationem do 3-(S-glutationylo)-paracetamolu. Jednak przy wysyceniu detoksykacyjnego sprzęgania z glukuronianami i siarczanami dochodzi do zwiększonego powstawania NAPQI, który po wyczerpaniu rezerw endogennego glutationu, wiąże się głównie z komórkami wątroby i prowadzi do zaburzeń ich funkcji. Działanie hepatotoksyczne paracetamolu może być nasilone równoczesnym stosowaniem innych leków, które będą konkurować o wspólne szlaki metaboliczne. Liu Y. i wsp. wykazali *in vitro* różnego stopnia hamujący wpływ wybranych inhibitorów kinaz tyrozynowych na proces glukuronidacji paracetamolu. Najsilniejszy efekt inhibicji UDP-glukuronylotransferazy (UGT) wykazano dla sorafenibu i imatinibu, słabe działanie hamujące wykazywał aksitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, nilotinib i vandetanib [19]. Lim i wsp. w badaniach na myszach analizowali działanie uszkadzające wątrobę paracetamolu po podaniu z sunitynibem. Stwierdzono, że efekt hepatotoksyczny analizowanego połączenia lekowego występował dopiero po bardzo wysokich dawkach inhibitora kinaz tyrozynowych. Sunitynib prawdopodobnie ogranicza dostępność glutationu dla NAPQI w hepatocytach i nasila jego toksyczne działanie. Dla niższych dawek sunitynibu stwierdza się jego działanie hepatoprotekcyjne, co może wynikać z ograniczonego tworzenia NAPQI w wyniku konkurencji o CYP3A4 (sunitynib i paracetamol wymagają do metabolizmu CYP3A4) [20].

Szałek i wsp. [21] wykazali istotny wpływ sunitynibu na obniżone stężenia maksymalne i AUC paracetamolu w osoczu w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej tylko lek przeciwbólowy. Stężenie maksymalne i  $AUC_{0-t}$  paracetamolu w grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio: 61,74  $\mu\text{g/ml}$  i 34,08  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , natomiast w grupie z inhibitorem kinazy tyrozynowej wartości tych parametrów były ok. trzykrotnie mniejsze:  $C_{\text{max}}$  22,26  $\mu\text{g/ml}$  i  $AUC_{0-t}$  11,03  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .  $C_{\text{max}}$  glukuronidu paracetamolu były konsekwentnie niższe w grupie zwierząt otrzymującej dodatkowo sunitynib (213,27 vs. 152,92  $\mu\text{g/ml}$ ). W przeprowadzonym badaniu nie wykazano natomiast wpływu jednorazowego dożylnego podania paracetamolu na farmakokinetykę sunitynibu [21], jednak dawka analgetyku była dość niska (35 mg/kg m.c.). Nassar i wsp. w badaniach na myszach po podaniu dootrzewnowym paracetamolu w dawce 700 mg/kg m.c. uzyskali istotną redukcję AUC i stężenia maksymalnego imatinibu. Redukcję

dostępności biologicznej imatinibu tłumaczono powodowaną przez paracetamol zwiększoną ekspresją P-gp oraz cytochromu P450 [22].

### Interakcje sunitynibu z żywnością

Pokarm nie wpływa na dostępność biologiczną sunitynibu, lek zatem może być przyjmowany niezależnie od posiłku [1], jednak bezpieczniej jest popijać go wodą. Składniki zielonej herbaty, szczególnie galusan epigallokatechiny (ang. *epigallocatechin-3-gallate*, EGCG), wchodzi w interakcję z sunitynibem. W badaniach na szczurach wykazano, że połączenie obu substancji prowadzi do wytrącenia się słabo rozpuszczalnego osadu w wyniku interakcji chemicznej i w konsekwencji redukcji dostępności biologicznej sunitynibu ( $\downarrow AUC$ ,  $\downarrow C_{\text{max}}$ ) [23].

Sok grejpfrutowy jest powszechnie znanym inhibitorem jelitowego CYP3A4, wywołującym liczne i klinicznie istotne interakcje. Sok wykazuje silniejszy wpływ na jelitowy CYP3A4 w porównaniu do wątrobowego CYP3A4, co potwierdzono wzrostem ekspozycji na midazolam po podaniu doustnym i nieistotnymi jej zmianami po podaniu dożylnym [24]. Dla soku grejpfrutowego potwierdzono także jego inhibitoryjny wpływ na jelitowe transportery ABCB1 (P-gp), OATP1A2 i OATP2B1 (białka transportujące aniony organiczne) [25]. W badaniach na ośmiu pacjentach onkologicznych popijających sunitynib sokiem grejpfrutowym trzy razy dziennie przez 3 dni wykazano brak istotnej interakcji. Zaobserwowano wzrost AUC leku jedynie o 11%. Inhibitoryjny efekt soku grejpfrutowego na CYP3A4 potwierdzono wcześniejszym podaniem midazolamu, dla którego stwierdzono wzrost stężenia  $C_{\text{max}}$  o ok. 50% [25]. Efekt interakcji sunitynibu z sokiem cytrusowym jest istotnie mniejszy niż wykazany dla innego inhibitora kinaz tyrozynowych, nilotinibu, dla którego w połączeniu z sokiem grejpfrutowym uzyskano wzrost stężenia maksymalnego aż o 60% i AUC o 29% [26].

### Wpływ sunitynibu na białka transportujące

Sunitynib nie wykazuje powinowactwa do białek transportujących aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptides* - OATPs) [25], lecz hamuje aktywność niektórych białek transportowych z nadrodziny ABC (ang. *ATP binding cassette*) [27]. Czynność tych białek, polegająca na transporcie organicznych i nieorganicznych substratów do środo-

wiska pozakomórkowego wbrew gradientowi stężeń, wymaga energii pochodzącej z hydrolizy ATP. Ich dużą ekspresję stwierdza się w nerkach, płucach, wątrobie, jelitach, w barierze krew-mózg, krew-łożysko. Białka ABC należą do siedmiu podrodziny oznaczonych literami alfabetu od A do G. Sunitynib blokuje aktywność białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *breast cancer resistance protein*) oraz glikoproteiny P (P-gp) [27,28]. BCRP, produkt genu ABCG2, to białko przenośnikowe z podrodziny G, spełniające funkcje ochrony komórek przed toksynami oraz rolę transportera dla wielu substratów, w tym leków (np. etopozyd, irinotekan, epirubicyna). Glikoproteina P jest najlepiej poznany transportem wielolekowym o szerokim spektrum substratowym, należącym do podrodziny B białek przenośnikowych. Efektem inhibicji P-gp jest możliwy wzrost stężenia leku we krwi i ryzyko działań niepożądanych, z drugiej strony – odwrócenie oporności wielolekowej i poprawa skuteczności leczenia. Zainteresowanie hamowaniem aktywności glikoproteiny P w obrębie bariery krew-mózg wynika m.in. z możliwości zwiększenia efektywności leczenia przerzutów do mózgu, w przypadku których leczenie klasyczną chemioterapią ma ograniczone znaczenie, a leczenie chirurgiczne nie zawsze jest możliwe. Wykorzystanie natomiast TKIs pozwala w wielu przypadkach uzyskać szybką poprawę i zredukować objawy neurologiczne. Skuteczność TKIs u chorych z przerzutami do mózgu potwierdzono dla erlotynibu i gefitynibu w przebiegu raka płuc [29,30], a sunitynibu - u chorych z RCC [31]. Przerzuty do mózgu występują u 3,9-24% pacjentów z rakiem nerki [32], są więc częstym powikłaniem choroby nowotworowej. Penetracja inhibitorów kinaz tyrozynowych przez barierę krew-mózg jest niska [33]. W przypadku sunitynibu transport ten ograniczany jest aktywnością białek przenośnikowych P-gp i BCRP. Zastosowanie jednak u myszy selektywnego inhibitora obu transporterów, elakridaru, umożliwiło wielokrotny wzrost stężenia sunitynibu w mózgu zwierząt [34].

W badaniach własnych Autorka uzyskała wyraźnie wyższe stężenia maksymalne sunitynibu w płynie mózgowo-rdzeniowym u królików po równoczesnym podaniu ciprofloksacyny (18,0 vs. 4,2 ng/ml). Był to jednak efekt inhibicji CYP3A4, wywołany podaniem antybiotyku, i w konsekwencji wzrost stężenia sunitynibu we krwi (248,9 vs. 139,5 ng/ml), a następnie w płynie mózgowo-rdzeniowym [35]. Wyższe stężenie sunitynibu we krwi wiąże się z ryzykiem działań niepożądanych, dlatego skuteczniejsze wydaje się połączenie leku z inhibitorami P-gp trzeciej generacji, które mają wysokie powinowactwo do białka przenośnikowego i nie przyczyniają się do interakcji farmakokinetycznej przez wpływ na CYP3A4 (np. elakridar).

Glikoproteina P ogranicza transport sunitynibu także przez inne bariery ustrojowe. Zarówno sunitynib, jak i jego aktywny metabolit SU12662, słabo penetrują przez barierę krew-oko, jednak ze względu na aktywność przeciwnowotworową Sutentu<sup>o</sup> w terapii czerniaka naczyniówki (*uveal melanoma*) [36-39] rośnie zainteresowanie możliwością zwiększenia jego penetracji do oka. Czerniak oka jest nowotworem złośliwym, który przez dłuższy czas nie daje wyraźnych niepokojących objawów. Aktualnie nie ma zbyt wiele opcji terapeutycznych dla tego nowotworu. Pożądanym celem w terapii nowotworu zlokalizowanego w tkankach ocznych byłoby osiągnięcie wyższych stężeń w cieczy wodnistej oka. Ponieważ transport leku do oka jest ograniczony m.in. aktywnością P-gp [40,41], zastosowanie terapii sunitynibu z selektywnym inhibitorem P-gp powinno prowadzić do większej dostępności leku przeciwnowotworowego w cieczy wodnistej i w konsekwencji zwiększać efektywność terapii.

Szereg interakcji sunitynibu zostało zbadanych na modelu zwierzęcym. Stanowią one cenne źródło informacji na temat losów leku *in vivo*, jednak wymagają one jeszcze potwierdzenia w badaniach u ludzi w celu oceny konieczności modyfikacji dawki sunitynibu przy równoczesnym stosowaniu inhibitorów lub induktorów enzymatycznych.

**Konflikt interesów / Conflict of interest**  
Brak/None

#### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

#### Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ szalekedyta@wp.pl

## Piśmiennictwo

1. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent®.
2. Szałek E, Korzeniowska K, Szkutnik-Fiedler F, Kamińska A, Grześkowiak E. Znaczenie interakcji z lekami roślinnymi w onkologii. *Farm Wsp* 2010;3:39-43.
3. Puglisi F, Cardellino GG, Crivellari D, Di Loreto C, Magri MD, Minisini AM, et al. Thymidine phosphorylase expression is associated with time to progression in patients receiving low-dose, docetaxel-modulated capecitabine for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1541-6.
4. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:323-9.
5. Nonclercq D, Toubeau G, Tulkens P, Heuson-Stiennon JA, Laurent G. Renal tissue injury and proliferative response after successive treatments with anticancer platinum derivatives and tobramycin. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1990;59:143-58.
6. Speed B, Bu HZ, Pool WF, Peng GW, Wu EY, Patyna S, et al. Pharmacokinetics, distribution, and metabolism of [14C]sunitinib in rats, monkeys, and humans. *Drug Metab Dispos* 2012;40(3):539-55.
7. Josephs D, Hutson TE, Cowey CL, Pickering LM, Larkin JM, Gore ME, et al. Efficacy and toxicity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma with severe renal impairment or on haemodialysis. *BJU Int* 2011;108(8):1279-83.
8. Khosravan R, Toh M, Garrett M, La Fargue J, Ni G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 2010;50(4):472-81.
9. Szałek E, Karbownik A, Sobańska K, Grabowski T, Połom W, Lewandowska M, et al. The pharmacokinetics and hypoglycaemic effect of sunitinib in the diabetic rabbits. *Pharmacol Rep* 2014;66(5):892-6.
10. Lee JH, Yang SH, Oh JM, Lee MG. Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol* 2010;62(1):1-23.
11. Dostalek M, Court MH, Yan B, Akhlaghi F. Significantly reduced cytochrome P450 3A4 expression and activity in liver from humans with diabetes mellitus. *Br J Pharmacol* 2011;163(5):937-47.
12. Sobańska K, Szałek E, Karbownik A, Lewandowska M, Grześkowiak E. Efekt hipoglikemiczny sunitinibu. *Farm Współ* 2013;6:18-22.
13. Szałek E, Karbownik A, Sobańska K, Połom W, Grabowski T, Wolc A, et al. The influence of the time-of-day administration of the drug on the pharmacokinetics of sunitinib in rabbits. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:2993-9.
14. Arakawa-Todo M, Ueyama J, Nomura H, Abe F, Tsukiyama I, Matsuura K, et al. Drug interaction between sunitinib and cimetidine and contribution of the efflux transporter ATP-binding cassette C2 to biliary excretion of sunitinib in rats. *Anticancer Res* 2013;33(8):3105-11.
15. Szałek E, Karbownik A, Połom W, Matuszewski M, Sobańska K, Urjasz H, et al. Sunitinib in combination with clarithromycin or azithromycin - is there a risk of interaction or not? *Pharmacol Rep* 2012;64(6):1554-9.
16. Szałek E, Karbownik A, Grabowski T, Sobańska K, Wolc A, Grześkowiak E. Pharmacokinetics of sunitinib in combination with fluoroquinolones in rabbit model. *Pharmacol Rep* 2013;65(5):1383-90.
17. Weise AM, Liu CY, Shields AF. Fatal liver failure in a patient on acetaminophen treated with sunitinib malate and levothyroxine. *Ann Pharmacother* 2009;43(4):761-6.
18. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2007;13(48):6608-11.
19. Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71(6):917-20.
20. Lim AY, Segarra I, Chakravarthi S, Akram S, Judson JP. Histopathology and biochemistry analysis of the interaction between sunitinib and paracetamol in mice. *BMC Pharmacol* 2010;10:14.
21. Karbownik A, Szałek E, Sobańska K, Połom W, Grabowski T, Biczysko-Murawa A, et al. The effect of sunitinib on the plasma exposure of intravenous paracetamol and its major metabolite: paracetamol glucuronide. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014 Mar 28. [Epub ahead of print].
22. Nassar I, Pasupati T, Judson JP, Segarra I. Reduced exposure of imatinib after coadministration with acetaminophen in mice. *Indian J Pharmacol* 2009;41(4):167-72.
23. Ge J, Tan BX, Chen Y, Yang L, Peng XC, Li HZ, et al. Interaction of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate with sunitinib: potential risk of diminished sunitinib bioavailability. *J Mol Med (Berl)* 2011;89(6):595-602.
24. Kupferschmidt HH, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(1):20-8.
25. van Erp NP, Baker SD, Zandvliet AS, Ploeger BA, den Hollander M, Chen Z, et al. Marginal increase of sunitinib exposure by grapefruit juice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(3):695-703.
26. Yin OQ, Gallagher N, Li A, Zhou W, Harrell R, Schran H. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of nilotinib in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2010;50(2):188-94.
27. Shukla S, Robey RW, Bates SE, Ambudkar SV. Sunitinib (Sutent, SU11248), a small-molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, blocks function of the ATP-binding cassette (ABC) transporters P-glycoprotein (ABCB1) and ABCG2. *Drug Metab Dispos* 2009;37(2): 359-65.

28. Abodunde OA, Levakaveera RR, Desai R, Nweke N, Berrou MJ. Colchicine toxicity precipitated by interaction with sunitinib. *Clin Pharm Ther* 2013; doi: 10.1111/jcpt.12047.
29. Bai H, Han B. The effectiveness of erlotinib against brain metastases in non-small cell lung cancer patients. *Am J Clin Oncol* 2013;36(2):110-5.
30. Hotta K, Kiura K, Ueoka H, Tabata M, Fujiwara K, Kozuki T, et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004;46(2):255-61.
31. Caffo M, Barresi V, Caruso G, Cutugno M, La Fata G, Venza M, et al. Innovative therapeutic strategies in the treatment of brain metastases. *Int J Mol Sci* 2013;14(1):2135-74.
32. Choi WH, Koh YC, Song SW1, Roh HG, Lim SD. Extremely delayed brain metastasis from renal cell carcinoma. *Brain Tumor Res Treat* 2013;1(2):99-102.
33. Tang SC, de Vries N, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Impact of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) gene dosage on plasma pharmacokinetics and brain accumulation of dasatinib, sorafenib, and sunitinib. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;346(3):486-94.
34. Tang SC, Lagas JS, Lankheet NA, Poller B, Hillebrand MJ, Rosing H, et al. Brain accumulation of sunitinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by oral elacridar and sunitinib coadministration. *Int J Cancer* 2012;130(1):223-33.
35. Szalek E, Karbownik A, Sobańska K, Płotek W, Grabowski T, Nowak M, Grześkowiak E. The penetration of sunitinib through the blood-brain barrier after the administration of ciprofloxacin. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71(4): 691-697.
36. Mahipal A, Tijani L, Chan K, Laudadio M, Mastrangelo MJ, Sato T. A pilot study of sunitinib malate in patients with metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2012;22(6):440-6.
37. Buzzacco DM, Abdel-Rahman MH, Park S, Davidorf F, Olencki T, Cebulla CM. Long-term survivors with metastatic uveal melanoma. *Open Ophthalmol J* 2012;6:49-53.
38. Valsecchi ME, Sato T. The potential role of sunitinib targeting melanomas. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(11):1473-83.
39. Velho TR, Kapiteijn E, Jager MJ. New therapeutic agents in uveal melanoma. *Anticancer Res* 2012;32(7):2591-8.
40. Senthilkumari S, Velpandian T, Biswas NR, Bhatnagar A, Mittal G, Ghose S. Evidencing the modulation of P-glycoprotein at blood-ocular barriers using gamma scintigraphy. *Curr Eye Res* 2009;34(1):73-7.
41. Duvvuri S, Gandhi MD, Mitra AK. Effect of P-glycoprotein on the ocular disposition of a model substrate, quinidine. *Curr Eye Res* 2003;27(6):345-53.