

# Stosowanie doustnych leków onkologicznych z pożywieniem

## *The use of oral cancer drugs with food*

Przemysław Szybkowski

Apteka Szpitalna, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

### Streszczenie

Leczenie chorób onkologicznych stanowi jedno z większych wyzwań medycyny. W ostatnich latach obserwujemy dynamiczny rozwój terapii przeciwnowotworowych. Na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej farmakoterapii oddziałuje wiele zmiennych. Istotnym czynnikiem może być wpływ pożywienia na działanie leków, ponieważ mogą wystąpić interakcje pomiędzy stosowanymi lekami, a pokarmem. Należy zatem zwrócić uwagę na składniki pokarmowe, które zmieniają wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie leków, ponieważ do interakcji może dochodzić na każdym z wymienionych etapów. Niezbędna jest rzetelna informacja skierowana do pacjenta dotycząca jak powinno się stosować produkty lecznicze z pożywieniem. Nieprzestrzeganie zaleceń może skutkować większą liczbą działań niepożądanych lub nieskutecznością leczenia. (*Farm Współ 2023; 16: 255-262*) doi: 10.53139/FW.20231628

Słowa kluczowe: interakcje leków z żywnością, opieka farmaceutyczna, bezpieczeństwo farmakoterapii

### Abstract

Treatment of oncological diseases is one of the most significant challenges of medicine. We have observed a dynamic development of anti-cancer therapies in the last few years. Many variables influence the effectiveness and safety of pharmacotherapy. An important factor may be the influence of food on the effect of drugs due to potential drug-food interactions. Therefore, attention should be paid to nutrients that alter drug absorption, distribution, metabolism, and excretion because interactions can occur at any of these steps. Reliable information addressed to the patient on how medicinal products should be administered with food is essential. Failure to follow recommendations may result in more adverse effects or ineffective treatment. (*Farm Współ 2023; 16: 255-262*) doi: 10.53139/FW.20231628

Keywords: drug-food interactions, pharmacy care, pharmacovigilance

### Wstęp

Biodostępność definiuje się jako ilość substancji farmakologicznie czynnej, która dostaje się do krwiobiegu w stosunku do dawki znajdującej się w postaci leku. Przyczynia się na nią zarówno droga podania, ale również metabolizm wątrobowy i jelitowy [1]. Leki doustne stosowane w onkologii możemy podzielić na klasyczne leki przeciwnowotworowe, które uszkadzają bezpośrednio bądź pośrednio DNA oraz na tzw. leczenie celowane w postaci przede wszystkim inhibitorów kinaz tyrozynowych. Leki przeciwnowotworowe charakteryzują się niskim współczynnikiem terapeutycznym oraz wysoką toksycznością, dlatego też należy zwrócić uwagę na czynniki, które wpływają na zmiany w ich farmakokinetyce. Jednym z takich czynników

są interakcje leków z pokarmem. Dzięki badaniom przed rejestracją produktów leczniczych, w ich charakterystykach oraz ulotkach znajdziemy informacje, jak stosować leki w połączeniu z posiłkami oraz jak pokarm zmienia parametry farmakokinetyczne  $C_{max}$  (najwyższe osiągnięte stężenie leku po podaniu) i AUC (pole pod powierzchnią krzywej stężenie od czasu).

Interakcje leków przeciwnowotworowych z żywnością możemy podzielić na:

- wpływ żywności na wchłanianie;
- wpływ żywności na metabolizm;
- wpływ żywności na dystrybucję;
- wpływ żywności na wydalanie leków [2].

## Wpływ pożywienia na wchłanianie leków

Na wchłanianie leków wpływają zarówno czynniki fizykochemiczne i fizjologiczne. Do czynników fizykochemicznych należą rozdrobnienie cząstek, rozpuszczalność, forma krystaliczna. Pokarm może wpływać na powyższe procesy m.in. poprzez poprawę rozpuszczenia, adsorpcję, tworzenie nierozpuszczalnych kompleksów. Wpływa także na motorykę przewodu pokarmowego. Duże ilości pokarmów hamują opróżnianie żołądka, przez co leki dłużej w nim pasażują. Może dojść wtedy do rozkładu substancji niewrażliwych na niskie pH żołądka, a także opóźnienie działania tych, które wchłaniają się z dwunastnicy [3,4].

W tym punkcie należy zwrócić również uwagę na niestabilność substancji w zależności od pH. Niektóre leki (np. chlorambucyl) mogą ulegać hydrolizie po rozpuszczeniu w środowisku wodnym. Przedłużenie ich pobytu w żołądku w wyniku spożycia pokarmu wspomaga dalszą hydrolizę leku i w konsekwencji zmniejszenie wchłaniania [5].

Interakcja z żywnością bogatą w wapń i inne jony metali wielowartościowych, taką jak mleko, jogurt, może indukować tworzenie się słabo wchłanianych kompleksów [6]. Ponadto z niektórymi pokarmami może dojść do interakcji na zasadzie adsorpcji leku na np. błonniku, pektynach, białkach [7]. Na wchłanianie niektórych leków, mają wpływ posiłki bogatotłuszczowe, ponieważ substancje lipofilne lepiej rozpuszczają się w tłuszczach. Leki lipofilne są słabiej wchłaniane na czczo oraz z pokarmami niskotłuszczowymi, natomiast lepiej wchłaniane podczas stosowania posiłków bogatotłuszczowych [8].

## Wpływ pożywienia na dystrybucję leków

Leki wiążą się z białkami krwi w sposób odwracalny, po czym ustala się stan równowagi. Wypieranie substancji z połączeń z białkami jest jednym z ważniejszych mechanizmów interakcji w fazie dystrybucji. Kwasy tłuszczowe konkurują o miejsce wiążące się z lekami. Pochodzą z posiłków bogatotłuszczowych i łączą się z albuminami wypierając leki z połączeń z białkami. Parametrem opisującym ten proces jest stosunek stężeń wolnych kwasów tłuszczowych do albumin i przy wartości  $\geq 2,0$  wzrasta ryzyko wystąpienia procesu wypierania substancji z połączeń z albuminami. Do leków, które mają duże powinowactwo do albumin należy m.in. przeciwnowotworowy metotreksat [3].

Osobnym zagadnieniem jest wpływ pożywienia na aktywność białek transportowych, z których najlepiej jest poznana glikoproteina P. Znajduje się na wielu błonach komórkowych i odpowiada za transport aktywny związany z wykorzystaniem energii pochodzącej z ATP (adenozyno-5'-trifosforan). Zlokalizowana jest na enterocytach, hepatocytach, nefronach oraz barierze krew – mózg, odpowiadając m.in. za transport ksenobiotyków do światła jelita, żółci oraz moczu. Soki owocowe (grejpfrutowy, jabłkowy, pomarańczowy) hamują aktywność glikoproteiny P, co może spowodować wzrost biodostępności leków onkologicznych [9].

## Wpływ leków na metabolizm

W przypadku wpływu pokarmu na metabolizm leków obserwujemy dwa mechanizmy: indukcję i inhibicję enzymów wątrobowych. Flawonoidy (naryngena, 6,7-dihydroksybergamotyna), zawarte m.in. w soku grejpfrutowym, hamują izoenzym CYP 3A4, który jest odpowiedzialny za metabolizm wielu leków przeciwnowotworowych [10]. Składniki te zawarte są w różnym stopniu w niektórych cytrusach: pomelo, sweetie, granat, pomarańcza gorzka, kwaśna pomarańcza, limetka, karambola, papaja, a nawet cytryna [11].

## Wpływ pożywienia na wydalanie leków.

Na wydalanie substancji leczniczych przez nerki duże znaczenie ma odczyn kwasowo-zasadowy moczu. Wiadomo, że resorpcja zwrotna zachodzi w kanalikach nerkowych dla substancji niezdysonowanych, dlatego leki o charakterze słabych kwasów lepiej wydalane są przy odczynie alkalicznym, natomiast leki o charakterze słabych zasad przy odczynie kwasowym. Pokarmy powodujące zakwaszenie moczu (czyli obniżenie pH) to m.in.: białko, mięso, ryby, jaja, sery, produkty zbożowe. Alkaliczanie moczu (wzrost pH) mogą powodować warzywa i owoce [3].

Odczyn może mieć także znaczenie w przypadku metotreksatu, który jako słaby kwas może w dużych stężeniach wytrącać się w kanalikach nerkowych przy niskim pH [12].

## Wzrost stężenia leku z pokarmem

W badaniach klinicznych wykazano, że  $C_{max}$  i AUC lapatynibu zwiększyło się około 3 krotnie w porównaniu z podawaniem bez pokarmu [13]. Dla octanu abirateronu był 17-krotny wzrost  $C_{max}$  oraz 10-krotny AUC jeżeli był podawany z posiłkiem [14]. Posiłki wysokotłuszczowe zwiększały w badaniach

wartości AUC i  $C_{max}$  palbocyklibu odpowiednio o 21 i 38%, posiłki niskotłuszczowe o 12 i 27%, natomiast średniotłuszczowe o 13 i 24%, względem podawania na czczo [15]. Także ekspozycja erlotynibu i pazopanibu zwiększa się po podaniu w trakcie posiłku [16,17]. Posiłek wysokotłuszczowy spowodował umiarkowane zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC (odpowiednio, o 41 i 57%) w porównaniu do zastosowania na pusty żołądek kabozantynibu [18]. W trakcie wysokotłuszczowego, wysokokalorycznego posiłku ekspozycja zarówno na alektynib i jego metabolit wzrosła około 3-krotnie [19]. Wartości AUC były o około 58 i 73% większe ( $C_{max}$  o około 43 i 41%), gdy cerytynib podawano odpowiednio z posiłkiem niskotłuszczowym i wysokotłuszczowym względem braku posiłku [20]. Biodostępność darolutamidu oraz jego metabolitu ketodarolutamidu zwiększała się 2,0- do 2,5-krotnie w przypadku podawania z jedzeniem [21]. Ekspozycja (AUC) midostauryny oraz nilotynibu zwiększają się o około 20%, gdy są podawane jednocześnie ze standardowym posiłkiem [22]. Ponadto AUC midostauryny zwiększa się o 59% po podaniu z jednocześnie z posiłkiem bogatotłuszczowym [23]. Podobnie ekspozycja wenetoklaksu zwiększyła się 3,4-krotnie z posiłkiem standardowym, o około 5,2-krotnie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu w porównaniu do podawania na czczo [24].

### Zmniejszenie biodostępności leków z pokarmem

Stosowanie afatynibu z posiłkiem wysokotłuszczowym zmniejsza o 50%  $C_{max}$  i o 39% AUC w stosunku do stosowania leku przed posiłkiem [25]. Wartości  $C_{max}$  i AUC typiracylu były mniejsze o około 40% w porównaniu do wartości tych parametrów, gdy pacjenci byli na czczo [26]. Podawanie dabrafenibu z pokarmem zmniejszało biodostępność (wartości  $C_{max}$  i AUC zmniejszyły się o odpowiednio 51 i 31%), a także opóźniało wchłanianie dabrafenibu [27]. Wysokotłuszczowy posiłek powodował również zmniejszenie wartości AUC dla iksazomibu o 28% w porównaniu z podaniem leku na czczo [28]. Pokarm zmniejsza  $C_{max}$  trametynibu o 70% oraz temozolomidu o 33% [29,30]. Posiłki zmniejszają wchłanianie niektórych klasycznych cytostatyków tj. 6-merkaptopuryny, azatiopryny oraz melfalanu, chlorambucylu [31-34]. Rozpuszczalność bosutynibu w wodzie jest zależna od pH, tak więc wchłanianie zmniejsza się wraz ze wzrostem pH w żołądku [35].

### Brak istotnego wpływu pokarmu na stężenie leku

Przy wielu lekach wykazano brak wpływu posiłku na wchłanianie, albo nawet, jak wykazano wpływ pokarmu, to nie był on istotny z klinicznego punktu widzenia. Wchłanianie imatynibu jest nieznacznie zmniejszone podczas posiłków wysokotłuszczowych w porównaniu z przyjmowaniem na czczo (spadek AUC o 7,4%, a  $C_{max}$  o 11%) [36]. Podobne zmiany występują także w trakcie leczenia aksytynibem, brygatynibem, kryzotynibem, czy binimetynibem [37-40]. Pokarm nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wielkość absorpcji enzalutamidu i anastrozolu [41,42]. Podobnie uznano zmianę AUC i  $C_{max}$  jako nieistotną klinicznie dla abemacyklibu, kobimetynibu oraz apalutamidu [43-45]. Wchłanianie lenalidomidu, sorafenibu, pomalidomidu, ruksolitydu oraz olaparybu podanego wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem było mniejsze o około 20 – 30%. Nie jest to jednak istotna zmiana z punktu widzenia klinicznego [46-50]. Z kolei podanie dazatynibu z posiłkiem wysokotłuszczowym powoduje nieznaczny wzrost AUC [51]. Po podaniu z pokarmem wysokotłuszczowym nie stwierdzono istotnych zmian farmakokinetyki niraparybu, ponatynibu, wandetanibu, wismodegibu czy lorlatynibu. [52-56].

### Interakcje farmakodynamiczne między lekami, a pokarmem

Jeszcze innym przykładem interakcji jest połączenie kapecytabiny z kwasem foliowym. Kwas foliowy nasila działanie cytotoksyczne fluorouracylu, który jest zarówno lekiem przeciwnowotworowym, jak i aktywnym metabolitem kapecytabiny. Osoby, które nadmiernie suplementują kwas foliowy mają nasilone działania niepożądane ze strony leku [57].

### Podsumowanie

Jak widać na powyższych przykładach jest wiele potencjalnych interakcji lek – pokarm. W badaniach klinicznych nowych leków zwraca się uwagę na wpływ pożywienia zarówno na wchłanianie, jak i na metabolizm leków. Nieprzestrzeganie zaleceń może skutkować większą liczbą działań niepożądanych lub nieskutecznością leczenia. Należy zatem zapewnić odpowiednią edukację pacjentowi onkologicznemu, aby w sposób bezpieczny łączył leki z pożywieniem, dlatego też powinna być zapewniona rzetelna informacja dotycząca stosowania konkretnego preparatu z dietą. Zalecenia dotyczące stosowania leków onkologicznych

w połączeniu z pożywieniem zawarto w tabeli I. Tylko rzetelna informacja i edukacja pacjentów w zakresie

łączenia leków z pożywieniem może zapewnić bezpieczeństwo w stosowaniu leków z pożywieniem.

Tabela I. Wpływ pokarmu na działanie leków cytotoksycznych w postaciach doustnych

Table I. Effect of food on the action of cytotoxic drugs in oral forms

Lek	Zalecenia dotyczące przyjmowania leku z posiłkiem
Abemacyklib [43]	Brak wpływu
Abirateron [14]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Afatynib [25]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 3 godziny po posiłku
Aksytynib [37]	Brak wpływu
Alektynib [19]	Przyjmować podczas posiłku
Anastrozol [42]	Brak wpływu
Apalutamid [45]	Brak wpływu
Azatiopryna [34]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 3 godziny po posiłku lub wypiciu mleka. Można stosować po posiłku, aby zapobiec nudnościom
Bikalutamid [58]	Brak informacji
Binimetynib [40]	Brak wpływu
Bosutinib [35]	Przyjmować podczas posiłków
Brygatynib [38]	Brak wpływu
Busulfan [59]	Brak informacji
Cerytynib [20]	Przyjmować podczas posiłków
Chlorambucyl [32]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 3 godziny po posiłku
Cyklofosfamid [60]	Brak informacji
Dabrafenib [27]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Dakomitynib [61]	Brak wpływu
Darolutamid [21]	Przyjmować podczas posiłków
Dazatynib [51]	Brak wpływu
Enkorafenib [62]	Brak wpływu
Enzalutamid [41]	Brak wpływu
Erlotynib [16]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Etopozyd [63]	Przyjmować na pusty żołądek, ale można także w razie potrzeby z pokarmem
Ewerolimus [64]	Brak wpływu
Gefitynib [65]	Brak wpływu
Hydroksymocznik [66]	Brak informacji
Ibrutynib [67]	Brak wpływu
Iksazomib [28]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Imatynib [36]	przyjmować podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego.
Kabozantynib [18]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Kapecytabina [57]	Przyjmować w ciągu 30 minut po posiłku
Kobimetynib [44]	Brak wpływu
Kryzotynib [34]	Brak wpływu
Lapatynib [13]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku
Lenalidomid [46]	Brak wpływu
Letrozol [68]	Brak wpływu

Lomustyna [69]	Brak informacji
Lorlatynib [56]	Brak wpływu
Melfalan [31]	Przyjmować na czczo
Merkaptopuryna [33]	Przyjmować po posiłku
Metotreksat [70]	Przyjmuje się na czczo popijając małą ilością wody, bezpośrednio przed posiłkiem
Midostauryna [22]	Przyjmować podczas posiłków
Mitotan [71]	Przyjmować z wysokotłuszczowym posiłkiem, popijając szklanką wody
Nilotinib [23]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Nintedanib [72]	Przyjmować podczas posiłków
Niraparib [52]	Brak wpływu
Olaparib [50]	Brak wpływu
Ozymetrynib [73]	Brak wpływu
Palbocyklid [15]	Przyjmować podczas posiłków
Pazopanib [17]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Pomalidomid [48]	Brak wpływu
Ponatinib [53]	Brak wpływu
Prokarbazyna [74]	Unikać produktów bogatych w tyraminę, ze względu, że prokarbazyna jest pośrednim inhibitorem monoooksydazy aminowej
Ruksolitynib [49]	Brak wpływu
Rybocyklid [75]	Brak wpływu
Sorafenib [47]	W przypadku posiłku wysokotłuszczowego przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Sunitynib [76]	Brak wpływu
Tamoksifen [77]	Przyjmować podczas posiłków
Temozolomid [30]	Przyjmować na czczo
Tioguanina [78]	Przyjmować na czczo, stężenie w osoczu może być zmniejszone w przypadku podania leku wraz z posiłkiem.
Topotekan [79]	Brak wpływu
Trametinib [29]	Przyjmuje się co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku
Triflurydyna/typiracyl [26]	Przyjmować w ciągu 1 godziny po zakończeniu porannego i wieczornego posiłku.
Wandetanib [54]	Brak wpływu
Wemurafenib [80]	Brak wpływu
Wenetoklaks [24]	Przyjmować podczas posiłku, aby uniknąć ryzyka braku skuteczności
Winorelbina [81]	Przyjmować z niewielką ilością jedzenia.
Wismodegib [57]	Brak wpływu

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address  
 Przemysław Szybkowski  
 Apteka Szpitalna, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 2  
 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie  
 ul. Lwowska 60, 35-301 Rzeszów  
 ☎ (+48 17) 866 47 90  
 ✉ pszybkowski@szpital2.rzeszow.pl

**Piśmiennictwo/References**

1. Kuppens IE, Breedveld P, Beijnen JH, et al. Modulation of oral drug bioavailability: from preclinical mechanism to therapeutic application. *Cancer Invest.* 2005;23:443-64.
2. Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1127-56.
3. Ołędzka R. Wpływ pożywienia na losy leków w organizmie. W: Zachwieja Z. (red.) *Interakcje leków z pożywieniem*, MedPharm Polska, Wrocław 2016. ss. 1-25.
4. Jankowski A. Podanie doustne leków – czynniki modyfikujące farmakokinetykę. W: Sznitowska M, Kalisz R, *Biofarmacja*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2014. ss. 83-107.
5. Ehrsson H, Wallin I, Simonsson B, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of chlorambucil and its main metabolite, phenylacetic acid mustard. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(1):111-4.
6. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50(5 Pt 1):498-502.
7. Bojarowicz H, Dźwigulska P. Suplementy diety. Część III. Interakcje suplementów diety. *Hygeia Public Health.* 2012;47(4):442-7.
8. Devriese LA, Koch KM, Mergui-Roelvink M, et al. Effects of low-fat and high-fat meals on steady-state pharmacokinetics of lapatinib in patients with advanced solid tumours. *Invest New Drugs.* 2014; 32(3):481-8.
9. Rodieux F, Gotta V, Pfister M, et al. Causes and Consequences of Variability in Drug Transporter Activity in Pediatric Drug Therapy. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:S173-92.
10. Soldner A, Christians U, Susanto M, et al. Grapefruit juice activates P-glycoprotein mediated drug transport. *Pharm Res.* 1999;16:478-85.
11. Kłoda K. Wpływ spożywanych owoców cytrusowych oraz egzotycznych i ich soku na metabolizm leków. *Farm Współ.* 2013;6:191-5.
12. Sand T, Jacobsen S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;19(6):453-6.
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009110569128/anx\\_69128\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009110569128/anx_69128_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zytiga: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibrance: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140931/anx\\_140931\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180508140931/anx_140931_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alecensa: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx\\_136901\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zykadia: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138214/anx\\_138214\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138214/anx_138214_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nubeqa: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tasigna: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007111932888/anx\\_32888\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007111932888/anx_32888_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rydapt: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego Venclxyto: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx\\_136381\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161205136381/anx_136381_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego Giotrif: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130925126644/anx\\_126644\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130925126644/anx_126644_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lonsurf: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160425134472/anx\\_134472\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160425134472/anx_134472_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tafinlar: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161121136234/anx\\_136234\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161121136234/anx_136234_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mekinist: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx\\_135479\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135479/anx_135479_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].

30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Temodal: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alkeran: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu 05.03.2023].
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Leukeran: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu 05.03.2023].
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mercaptopurinum VIS: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu 05.03.2023].
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imuran: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu 05.03.2023].
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bosulif: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130327125474/anx\\_125474\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130327125474/anx_125474_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170508137859/anx\\_137859\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170508137859/anx_137859_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120903123691/anx\\_123691\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120903123691/anx_123691_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alunbrig: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146592/anx\\_146592\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146592/anx_146592_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
39. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalkori: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx\\_124213\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
40. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mektovi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xtandi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/arimidex-article-30-referral-annex-iii\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/arimidex-article-30-referral-annex-iii_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Verzenios: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cotellic: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cotellic-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erleada: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190114143258/anx\\_143258\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190114143258/anx_143258_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx\\_138636\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006071911537/anx\\_11537\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2006/2006071911537/anx_11537_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imnovid: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138055/anx\\_138055\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138055/anx_138055_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
49. Charakterystyka Produktu Leczniczego Jakavi: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120823123254/anx\\_123254\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120823123254/anx_123254_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
50. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx\\_130230\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx_130230_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sprycel: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sprycel-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
52. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139116/anx\\_139116\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171116139116/anx_139116_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
53. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iclusig: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150918132835/anx\\_132835\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150918132835/anx_132835_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
54. Charakterystyka Produktu Leczniczego Caprelsa: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116029/anx\\_116029\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116029/anx_116029_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
55. Charakterystyka Produktu Leczniczego Erivedge: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526134800/anx\\_134800\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160526134800/anx_134800_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lorviqua: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200403147484/anx\\_147484\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200403147484/anx_147484_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
57. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeloda-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bcalutamid Accord <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40939/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego Myleran <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4517/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].

60. Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2214/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].
61. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vizimpro [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
62. Charakterystyka Produktu Leczniczego Braftovi: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
63. Harvey VJ, Slevin M, Joel S, et al. The effect of food and concurrent chemotherapy on the bioavailability of oral etoposide. *Br J Cancer*. 1985;52(3):363-7.
64. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
65. Charakterystyka Produktu leczniczego Iressa [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120420122409/anx\\_122409\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120420122409/anx_122409_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
66. Charakterystyka Produktu leczniczego Hydroxyurea medac <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10880/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].
67. Charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138487/anx\\_138487\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170824138487/anx_138487_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
68. Charakterystyka Produktu Leczniczego Etruzil <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/18232/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].
69. Summary Product of Characteristic CeeNU [https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/CeeNU\\_EN\\_PM.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/ca/documents/productmonograph/CeeNU_EN_PM.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexate Ebewe <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9044/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].
71. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lysodren: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lysodren-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lysodren-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vargatef: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vargatef-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
73. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tagrisso [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180831142171/anx\\_142171\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180831142171/anx_142171_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
74. Summary of Product Characteristics Natulan <https://vardgivarwebb.regionostergotland.se/pages/233476/Natulan%202006.pdf> [data dostępu 05.03.2023].
75. Charakterystyka Produktu Leczniczego Kisqali [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
76. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136193/anx\\_136193\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136193/anx_136193_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
77. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamoxifen Sandoz <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6547/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lanvis <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/3677/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].
79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hycamtin: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hycamtin-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hycamtin-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zelboraf: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116713/anx\\_116713\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116713/anx_116713_pl.pdf) [data dostępu 05.03.2023].
81. Charakterystyka Produktu Leczniczego Navelbine <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10881/characteristic> [data dostępu 05.03.2023].