

# Tirozin kinaz inhibitörleriyle etkileşim

Dr. İbrahim Tek

Medicana International Ankara  
Hastanesi

# Plan

- TKİ hakkında kısa bilgi
- İlaç etkileşimi hakkında kısa bilgi
- CYP enzim sistemi
- İlaçlar (emilim, metabolizasyon)

# Tirozin Kinazlar

- Genomumuzun yaklaşık %1,7'si 500 den fazla çeşit kinazı kodlar.
- Kinazlar fosforilasyonu katalize ederler.
- Tirozin kinazlar ilk defa Tony Hunter tarafından 1979 yılında keşfedilmiştir.
- Günümüzde 90 adet tirozin kinaz enzimi bilinmektedir, bunlar da başlıca iki gruba ayrılır .

# Tirozin Kinaz altgrupları

- 1) Reseptör protein tirozin kinazlar (RPTK) tirozin kinaz ailesinin üçte ikisini oluştururlar. Aynı zamanda enzim ilişkili reseptörlerin bir tipidir. RPTKların 16 yapısal alt grubu vardır .
  - Hücre büyümesi, hücre şekli bütünlüğünün ve eklerinin korunması, hücre farklılaşması ve gelişimi, apoptozis, transkripsiyon, trombosit agregasyonu, angiogenezdır.

# Tirozin Kinaz altgrupları

- 2) Stoplazmik tirozin kinazlar, Tirozin kinaz ailesinin yaklaşık üçte birini oluşturur.
- RPTKlardan farklı olarak reseptöre kovalent olarak bağlanmazlar ve kinaz kısımları ayrı bir genle kodlanır.
  - Stoplazmik kinazlar RPTKlara benzer şekilde reseptör fosforilasyonundan sorumludurlar.
  - Sitoplazmik tirozin kinazların en geniş sub grubu SRC kinaz grubudur.

*“Doktorlar; az bildikleri ilaçları,  
daha az bildikleri vücudumuza  
vererek, hiç bilmedikleri  
hastalıkları tedavi ederler”*



- Voltaire 1694-1778



İki veya daha fazla ilaç bir arada kullanıldığında, bir ilacın diğerinin etkisini *tedavide planlananın dışında* azaltması veya artırması

# Farmakokinetik etkileşmeler

- ✓ Etkileşme ilaçların etki yerinden uzakta oluşur



Absorbsiyon  
Dağılım  
Metabolizma  
Ekskresyon



Vücut sıvılarında ve etki yerinde  
ilaç konsantrasyonu  $\uparrow$  veya  $\downarrow$



# Farmakokinetik (metabolizma)

- İlaçların metabolizmasında görev alan **başlıca organ karaciğerdir**.
- Karaciğer hücrelerinde temel olarak iki tür metabolizma vardır:
  - **Faz-I:** mikrozomal p450 enzimleri (oksidasyon, redüksiyon, kopma)
  - **Faz-II:** konjugasyon reaksiyonları (glukuronik asit, glisin, sülfat)
- Faz-I ilacı parçalayıp daha polar (yükü) hale getirir
- Faz-II ise ilaca başka bir grup ekleyerek suda çözünürlüğünü artırır

# CYP450 ADLANDIRMA SİSTEMİ

**CYP3A4**

**CYP** – Sitokrom P450

**3** – Familya ( $\geq 40\%$  sekans benzerliği)

**A** – Alt-familya ( $\geq 55\%$  sekans benzerliği)

**4** – Spesifik gen/enzim (izozim, izoenzim)

## Klinikte kullanılan ilaçların:

- CYP3A4 %55'inin
- CYP2D6 %25'inin
- CYP2C (8, 9, 10, 18 ve 19) %15'inin
- CYP1A2 ve CYP2E1 toplam %5'inin

biyotransformasyonunu gerçekleştirir.

**Table 2: CYP450-system – substrates, inhibitors, inducers and polymorphism**

	<b>CYP450 1A2</b>	<b>CYP450 2C9</b>	<b>CYP450 2D6</b>	<b>CYP450 3A4</b>
<b>Substrates</b>	caffeine theophylline phenacetine	diazepam fluvastatin naproxene diclofenac	dextromethorphan spartein codein metoprolol propafenone tramadol	ciclosporin tacrolimus calcium antagonists midazolam statins
<b>Inhibitors</b>	fluorchinolones	azole antimycotics	chinidin	azole antimycotics macrolid antibiotics cimetidine grapefruit juice
<b>Inducers</b>	barbiturates phenytoin	rifampicin carbamazepine	-	rifampicin carbamazepine St. John's wort
<b>Polymorphisms</b>	no	yes variability: factor 25-100	yes variability: factor 1000	no

<b>CYP ailesi</b>	<b>İndükleyici</b>	<b>Metabolizması indüklenen</b>	
<b>1A2</b>	Karbamazepin Rifampin Fenobarbital Omeprazol Benzo[a]piren	Asetaminofen Klozapin Haloperidol	TSA'lar <i>R</i> -Varfarin Teofilin
<b>2C9</b>	Barbituratlar Fenitoin Primidon Rifampin	Barbituratlar Kloramfenikol Doksorubisin İbuprofen	Fenitoin Klorpromazin Steroidler Varfarin
<b>2C19</b>	Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital	TSA'lar Fenitoin	<i>R</i> -varfarin Topiramet
<b>2E1</b>	Alkol İzoniazid	Asetaminofen Halotan	Etanol

CYP ailesi	İndükleyici	Metabolizması indüklenen
<b>3A4</b>	Barbituratlar Karbamazepin Fenitoin Rifampin Kortikosteroidler Troglitazon Aminoglutetimid	Antiaritmikler Antidepresanlar, SSRI'leri Triazol türevi antifungaller Benzodiazepinler Kalsiyum kanal blokerleri Proton pompa inhibitörleri HMG-CoA redüktaz inhibitörleri Östrojenler Siklosporin Doksorubisin Eritromisin Sisaprid Rifampin Sildenafil Tamoksifen Trazodon, nefazodon

Table 4: Inhibition of CYP450 3A4 with pharmaceuticals – Increasing inhibiting effect from left to right

SSRI →	Macrolides →	Protease → inhibitors	Azole antimycotics
Fluvoxamine	Erythromycin	Ritonavir	Ketoconazole
	Clarithromycin	Indinavir	Itraconazole
		Nelfinavir	Fluconazole

CYP ailesi	İnhibitör	Metabolizması inhibe olan		
<b>1A2</b>	Simetidin Makrolidler Greyfurt suyu Fluorokinolonlar	İzoniazid Zileuton	Asetaminofen Klozapin Haloperidol Propranolol	TSA'lar <i>R</i> -Varfarin Teofilin
<b>2C9</b>	Amiodaron Kloramfenikol İzoniazid Zafirlukast	Metronidazol Simetidin SSRI'leri Flukonazol	Barbituratlar Kloramfenikol Doksorubisin NSAİ'lar	Fenitoin Klorpromazin Steroidler S-Varfarin
<b>2C19</b>	Omeprazol SSRI'leri	İzoniazid Ketokonazol	TSA'lar Fenitoin	<i>R</i> -varfarin Topiramet
<b>2D6</b> İndüklenmez!	Amiodaron Simetidin Antihistaminikler	Kinidin SSRI'leri	Antidepresanlar Antiaritmikler $\beta$ -blokerler	Opioidler Debrizokin Nöroleptikler



CYP ailesi	İnhibitör	Metabolizması inhibe olan
<b>3A4</b>	Triazoller Metronidazol Eritromisin Klaritromisin Amiodaron Simetidin Siklosporin Fluorokinolonlar Omeprazol Kinin SSRI'leri Takrolimus Greyfurt suyu	Antiaritmikler Antidepresanlar, SSRI'leri Triazol türevi antifungaller Benzodiazepinler Kalsiyum kanal blokerleri Proton pompa inhibitörleri HMG-CoA redüktaz inhibitörleri Östrojenler Siklosporin Doksorubisin Eritromisin Sisaprid Rifampin Sildenafil Tamoksifen Trazodon, nefazodon

# İlaç dışı enzim inhibisyonu-indüksiyonu



**Bir maddenin “doğadan gelmesi”  
güvenilir olduğu anlamına gelmez!!**



İnhibitörler	İndükleyiciler
Silibinin Sarımsak Nane (mentol) Greyfurt suyu Kırmızı şarap “Cranberry” suyu	St John's wort

# **CYP sistemini etkileyenler**

**Genetik değişkenlik** (genetik polimorfizm tedavi yanıtı ve toksisite profilini %20-95 oranında değiştirebilmektedir.)

**Komorbiditeler** (hepatik bozukluk kalp yetmezliği veya beta blokür kullanımı hepatik kan dolaşımını azaltarak karaciğer metabolizasyon hızını düşürebilir .)

**Yaş**

- Tek bir yoldan metabolize olan ilaçlar
  - Metabolize eden enzimlerin güçlü inhibitör ve ya indükleyicileri olan ilaçlar
  - Dar bir terapötik pencereye sahip olan ilaçlar
  - İnhibitör etkisi olan ve bu inhibitör etkileriyle alternatif yollar üzerinden metabolizasyona ve sonuçta toksik metabolitlerin üretimine neden olan ilaçlar
  - Yüksek derecede polimorfik enzimlerle metabolize olan ilaçlar..
- 
- **ilaç etkileşimi açısından önemli olarak artmış bir riske sahiptir**

*“Bütün maddeler zehirdir.  
Zehirli olmayan madde yoktur.  
Zehir ile tedavi edici  
olanı ayıran şey  
**dođru dozdur.”***

- Paracelsus (1493-1541)



# İlaçlar

- **Sunitinib**
- **Sorafenib**
- **Lapatinib**
- **İmatinib**
- **Erlotinib**
- **Gefitinib**
- **Nilotinib**

**Dasatinib**

**Axitinib**

**Pazopanib**

**Vandetanib**

**Crizotinib**

**Table 3: Oxidation of cytotoxic drugs by cytochromes**

Cytotoxic drug	Metabolism by cytochrome
Anagrelide	CYP1A2
ATRA	CYP26A1
Axitinib	CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19
Bendamustine	CYP1A2
Bexarotene	CYP3A4
Bicalutamide	CYP3A4
Bortezomib	CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2
Brentuximab vedotin	CYP3A4
Cabazitaxel	CYP3A4
Crizotinib	CYP3A4
Cyclophosphamide	CYP2B6, CYP2C19
Dacarbazine	CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1
Dasatinib	CYP3A4
Dexamethasone	CYP3A4
Docetaxel	CYP3A4
Erlotinib	CYP3A4, (CYP1A2)
Etoposide	CYP3A4
Everolimus	CYP3A4
Exemestane	CYP3A4
Finasteride	CYP3A4
Flutamide	CYP1A2
Gefitinib	CYP3A4, CYP2D6
Ifosfamide	CYP3A4, CYP2B6
Imatinib	CYP3A4
Ixabepilone	CYP3A4
Lapatinib	CYP3A4
Medroxyprogesterone	CYP3A4
Methylprednisolone	CYP3A4
Nilotinib	CYP3A4
Paclitaxel	CYP2C8, CYP3A4
Pazopanib	CYP3A4, (CYP1A2, CYP2C8)
Romidepsin	CYP3A4, (CYP3A5, CYP1A1, CYP2B6, CYP2C19)
Sorafenib	CYP3A4
Sunitinib	CYP3A4
Tamoxifen	CYP3A4, CYP2D6
Temsirolimus	CYP3A4
Teniposide	CYP3A4
Thiotepa	CYP3A4, CYP2B6
Trabectedin	CYP3A4
Trimetrexate	CYP3A4
Trofosfamide	CYP3A4
Valspodar	CYP3A4
Vandetanib	CYP3A4
Vemurafenib	CYP3A4
Vinblastine	CYP3A4
Vincristine	CYP3A4
Vindesine	CYP3A4
Vinflunine	CYP3A4
Vinorelbine	CYP3A4
Vismodegib	CYP3A4, CYP2C9

# İlaçlar

## sunitinib

### **Emilim:**

- Anlamli derecede bireyler arası değişkendir .
- Obez hastalarda plazma seviyesi düşük bulunmuştur.
- Gıdalarla alınımı biyoyararlılığını etkilemez.
- Emilimi sırasında diğer ilaçlarla anlamli etkileşimi bildirilmemiştir.



# İlaçlar

## sunitinib

### **Metabolizasyon:**

- CYP3A4 tarafından metabolizasyona uğrar.
- Aktif metaboliti olan SU-12662 ye dönüşür.
- Ne sunitinibin ne de SU-12662 nin CYP izoformları üzerinde klinik olarak önemli indüktif veya inhibitör etkisi yok gibi görünmektedir.

# İlaçlar

## sunitinib

### Metabolizasyon:

- Rifampisin sunitinibin maksimum plazma konsantrasyonunu (Cmax) %56 AUC'sini %78 azaltır.
- Deksametazon, fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital etkisi?
- Ketokonazol sunitinibin Cmax'ını ve AUC'sini 2 kat arttırmıştır
- Ritonavir, itrakonazol, eritromisin veya klaritromisinle etkileşimi ? birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
- Sunitinib uygulanırken QT uzaması yapacak veya güçlü CYP3A4 enzimini inhibe edici ilaçlardan kaçınılmalıdır .
- Bevasizumab ile kullanımında MikHA görülmüştür.
- Sunitinib ifosfamidin FKini etkilemez.İfosfamid sunitinibe maruziyeti artırır.

# İlaçlar

## Sorafenib

### Emilim:

- Kişilerarası farmakokinetiği çok değişkendir.
- Önerilen yiyeceklerle birlikte kullanılmamasıdır.
- Yüksek Ph'da çözünürlüğü azalmaktadır. Antiasitlerin, proton pompa inhibitörlerinin , H2 reseptör blokurlerinin biyoyararlanımı üzerine etkisi ???
- Neomisin sorefenibin enterohepatik dolaşımını etkiler. ilaca maruziyeti %54 oranında azaltmaktadır. Klinik Etkisi ??

# İlaçlar

## Sorafenib

### **Metabolizasyon:**

- Öncelikli olarak karaciğerde CYP3A4 enzimiyle önce oksidatif metabolizasyona takibende UGT1A9 enzimiyle glukuronidasyona uğrar .
- İnvitro testlerde sorafenib CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 aktivitesini, UGT1A1 ve UGT1A9 tarafından glukuronidasyonu ve p-glukoprotein aracılı transportu inhibe eder. İlaçların plazma seviyesi artabilir !!!! Klinik etkileri ???

# İlaçlar

## Sorafenib

### Metabolizasyon:

- Rifampisin sorafenibin AUC'sini %37 azaltır.
- Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve deksametazon da sorafenibin plazma konsantrasyonunda düşüş veya yükselmeye yolaçabilir.
- **Ketokonazolun** sorafenibin AUC'sinde değişim yapmadığı gösterilmiştir.
- CYP2C9 enzimini inhibe etse de koagulasyon testlerini etkilememiştir.
- p -glikoproteinini inhibe eder. Digoksine artmış maruziyet gözardı edilemez.

# İlaçlar

## Sorafenib

### Metabolizasyon:

- Bevasizumabla kullanımında HFS riski artar.
- Bortezomible birlikte kullanımında sinerjistik etki gösterir.
- Docetaxelin AUCsi %36-80 Cmaxı %16-32 artar.
- Doxorubisinin AUCsi %21 artar.
- İrinotekanın AUCsi %26-42 artar.
- Parasetamolle kullanımında hepatotoksiste artar.
- Warfarinin etkisini artırabilir.

# İlaçlar

## Lapatinib

### Emilim:

- Bireylerarası emilimi oldukça değişkendir(%70).
- Açlığa göre az yağ içerikli gıdalar 2.7 ,çok yağ içerikli gıdalar 4.3 kat emilimi arttırır.
- İlacın en az yemeklerden 1 saat önce veya yemeklerden 2 saat sonra alınması önerilir.
- Çözünürlüğü Ph ya bağımlıdır, yüksek Phlarda azalır.Antiasit alımından kaçının.
- Greyfurt suyu intestinal duvardaki CYP3A4 (sitokrom p) inhibisyonu yapar, buna bağlı olarak ilacın biyoyararlanımı artar.

# İlaçlar

## Lapatinib

### Metabolizasyon:

- CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından ,bir miktarda CYP2C19 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilir.
- İnvitro ortamda hem P-gp substratı hem de inhibitörüdür.
- Lapatinibin CYP3A4 **inhibitörü** ve **indukleyicileriyle** beraber kullanımından kaçınılmalıdır.
- **Ketokonazolun** lapatinibin AUC'sini 3 kat arttırırken, **karbamazepinin** %72 oranında azalttığı gösterilmiştir.



# İlaçlar

## Lapatinib

### **Metabolizasyon:**

- Lapatinib ile antineoplastik olmayan ilaçlar arasındaki ilaç etkileşimleri hakkındaki bilgiler sınırlıdır.
- Digoxine maruziyeti %80 artırır.
- Pazopanibin AUCsini %50-60 arttırır.

# İlaçlar

## İmatinib

### **Emilim:**

- Gıdalarla emilimi etkilenmez.
- Alüminyum ve magnezyum hidroksit gibi antiasitler emilimini etkilemez. Proton pompa inhibitörlerinin birlikte kullanılmasının etkisi bilinmemektedir.

# İlaçlar

## İmatinib

### Metabolizasyon:

- Ana metabolize eden enzimi CYP3A4 kısmen de CYP2D6 enzimidir.
- **Karbamazepin, fenitoin, rifampisin, imatinibin** plazma seviyesini yaklaşık %70 oranında azaltırlar. **Hypericum perforatum ( Saint John's ekstresi)** la birlikte kullanımında da imatinibin plazma seviyesi benzer oranda düşer.
- CYP3A4 **inhibitörleriyle (aprepitant)** kullanımında genelde plazma seviyesi artar.
- **Ketokonazol** C-maxı %26, AUCyi %40 arttırır.
- **İtrakonazol, eritromisin ve klaritromisinle etkileşimi ?**

# İlaçlar

## İmatinib

### Metabolizasyon:

- İmatinib başlıca P-gp ile transport edilir . Elecridar ve pantoprazol imatinib seviyesini arttırır.
- CYP3A4 substratlarıyla dikkatli kullanılmalıdır. Simvastatinin , siklosporin veya pimozid, benzodiazepinler, dihidropiridinler ve kalsiyum kanal blokürleri etkileşim ??
- Warfarinle (CYP2C9 inhibitörüdür) birlikte kullanımı önerilmemektedir.
- İmatinib parasetamolun O-glukurinidasyonunu inhibe eder. Dikkatli kullanmak gerekir.
- CYP2D6 izoenzimini inhibe eder . Metoprolol ile etkileşim ?

# İlaçlar

## İmatinib

### **Metabolizasyon:**

- ATO ile kullanımı fibroblast proliferasyonu myokardiyal nekroz.
- Preklinik modellerde bleomisininin pulmoner fibrozisini azaltır.
- Estramustinle additif etkileşim yapar.

# İlaçlar

## Erlotinib

### Emilim:

- Gıdalarla birlikte alımı ilacın plazma konsantrasyonunu arttırmaktadır. yemekten en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınması önerilmektedir.
- Ph 5'in üzerinde çözünürlüğü azalmaktadır. PPI'leri erlotinib alımından en az 4 saat önce veya 3 saat sonra kullanılmalıdır.

# İlaçlar

## Erlotinib

### Metabolizasyon:

- Başlıca **CYP3A4**, **CYP3A5** ve **CYP1A2** tarafından kısmen de CYP2C8, CYP2D6 ve CYP2C9 tarafından metabolize edilir.
- CYP3A4 yoluyla incebağırsaklarda , CYP1A1 ile akciğerde ve CYP1B1 ile tümör dokusunda ekstrahepatik metabolizasyona uğrayabilir.
- **Ketokonazol** (AUC)sini 2 kat arttırır.
- **Rifampisin** (AUC )sini %60 oranında azaltır.
- CYP1A2 ile erlotinib yaklaşık %30 oranında elimine edilmektedir
- Ciprofloksasin (orta derece etkili CYP1A2 inhibitörü) erlotinibe maruziyeti (AUC) %39 azaltır, Cmax değişmez. Klinik etki??
- Fluvoxamin (güçlü CYP1A2 inhibitörü) ile dikkatli kullanın.
- Tütün CYP1A2'nin güçlü indükleyicisidir .

# İlaçlar

## Erlotinib

### **Metabolizasyon:**

- Erlotinib bir P-gp substratıdır .Siklosporin, verapamille kullanımının etkisi ?
- Erlotinib CYP1A1'in güçlü bir inhibitörüdür. Klinik önemi??
- Erlotinib CYP3A4'ün orta dereceli bir inhibitörüdür . Midazolam , eritromisin veya paklitaksel etkileşim yok. Fenitoine maruziyeti 3 kat arttırır.
- Simvastatinle rabdomiyoliz riski artar.
- Warfarin veya NSAİDler kullanımında İNR de yükselme ve kanama diyatezleri rapor edilmiştir.
- Bevasizumab, carboplatin+paklitakselle etkileşim yok.



# İlaçlar

## Gefitinib

### **Emilim:**

- Gıdalarla birlikte alınımında hafifçe veya ılımlı bir oranda emilimi artar fakat bunun kliniksel sonuçları üzerine etkisi önemsizdir.
- Antiasitlerle birlikte alınması gefitinibin plazma seviyesini azaltır.

# İlaçlar

## Gefitinib

### Metabolizasyon:

- Karaciğerde CYP3A4 , CYP3A5 ve CYP2D6 tarafından, karaciğer dışında CYP1A1 tarafından metabolizasyona uğramaktadır.
- Gefitinib CYP2C19 ve CYP2D6'yı inhibe eder.  
Klinik önemi?
- **Rifampisin** (AUC)de %73 azalma .
- **Ketokonazol** (AUC)de %78 artış.
- İn vitro midozolaminin etkinliğini azaltır.
- Metoprolol konsantrasyonunu %35 arttırır .

# İlaçlar

## Gefitinib

### Metabolizasyon:

- Anastrozolele birlikte hepatotoksisite !
- ATO kullanımında invitro lösemik hücrelerde diferansiyasyon yapmakta.
- Bleomisne bağlı fibrozisi azaltmakta (Mezenşimal proliferasyonu azaltır)
- İrinotekanın etkisini artırır.
- Warfarinle kullanımında kanama ve INRde artış görülmüştür.

# İlaçlar

## Dasatinib

### Emilim:

- Yüksek yağ içerikli yemekleri takiben yarım saat içinde alınması AUCsini %14 arttırır. Gıdalarla alımının etkisi çok anlamlı değildir.
- PPI ve H2 reseptör blokurleriyle birlikte kullanılmaması, en az 2 saat önce veya sonrası antiasid alınması önerilir.
- Yaşın ve ırkın farmakokinetik üzerine dasatinib için etkisi yoktur.

# İlaçlar

## Dasatinib

### Metabolizasyon:

- Rifampisin C<sub>max</sub>ı %81 ve AUC'yi %82 azaltır.
- Ketokonazol C<sub>max</sub>ı 4, AUC'sini 5 kat arttırır.
- Simvastatinin C<sub>max</sub> ve AUC'sini %37 ve %20 arttırır.
- DTİ olan, alfentanil, astemizol, terfenadin ,cisaprid, siklosporin, fentanil, pimosid, kinidin, sirolimus, takrolimus ve ergo alkaloidleri( ergotamin,dihidroergotamin ) gibi CYP3A4 substratlarıyla dikkatli kullanılmalıdır . !!!
- Parasetamol karaciğer toksisitesi yapabilir.

# İlaçlar

## Nilotinib

### Emilim:

- Yağlı diyetlerden 30 dakika sonra alınması durumunda AUCsinde %82 artış. yemeklerden 2 saat önce veya 1 saat sonra alınmalıdır.
- Yüksek mide Ph'sında çözünürlüğü azalır.
- H2RB 2 saat sonra veya 10 saat önce alınmalı.
- Antiasitler 2 saat önce veya 2 saat sonra alınmalı
- Yaş, ırksal özellik, ağırlık, cinsiyet farklılığı farmakokinetiğini etkilemez.

# İlaçlar

## Nilotinib

### Metabolizasyon:

- CYP3A4 CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ve UGT1A1'in invitro ortamda kompetitif inhibitörüdür .
- Rifampisin (AUC) sini %80 azaltır.
- Ketokonazol (AUC) sini 3 kat artırır.
- Midazolama (CYP3A4 substratı) maruziyeti %30 oranında arttırır.
- P-gp substratı olan ilaçların konsantrasyonunu artırır veya P-gp'yi inhibe eden ilaçlarla da konsantrasyonu artar.
- QT uzamasına neden olan antiaritmik ilaçlarla ve serum magnezyum, potasyum değişikliği yapan ilaçlara kullanımından kaçınılmalıdır.
- Parasetamol karaciğer toksisitesi yapabilir.

# İlaçlar

## Axitinib

### Emilim:

- Yemeklerle beraber veya aç karınla alınabilir.

### Metabolizasyon:

- Esas metabolizma yolu CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleriyle kısmen de CYP1A2, CYP2C19 ve uridindifosfat-glukuronosiltransferaz (UGT)1A1'dir .
- Güçlü bir CYP3A4/5 indükleyicileri **deksametazon, rifampin, fenitoin, karbamezapin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital ve Saint John's bitkisi**) kullanılmasından kaçınılmalıdır.
- Orta CYP3A4/5 indükleyicileri ( bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafsilin) ile de kullanımdan kaçınınız.



# İlaçlar

## Axitinib

### Metabolizasyon:

- Güçlü bir CYP3A4/5 inhibitör ilaç ( ketakonozol AUC sini 2 kat arttırır) kullanımı gerekliyse axitinib dozu azaltılmalıdır.
- Parasetamol glukronidasyonunu zayıf inhibe eder. Etki ?
- FOLFOX, FOLFIRI,ve/veya Bevasizumab ile etkileşimi yoktur.

# İlaçlar

## Pazopanib

### Emilim:

- Gıdalarla AUC ve Cmaxı yaklaşık 2 kat artar. Yemeklerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır.

### Metabolizasyon:

- CYP3A4 tarafından ve az oranda CYP1A2 ve CYP2C8 metabolize olur.
- Rifampin konsantrasyonunu azaltır.
- Ketokonazol, ritonavir, klaritromisin konsantrasyonunu arttırır
- Pgp ve BCRP'yi etkileyen ilaçlar pazopanibin absorpsiyonu ve eliminasyonunu etkileyebilir.
- CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6 ile metabolize olan ilaçlarla beraber kullanımı önerilmemektedir .
- Simvastatinle kullanımı ALT yükselmesine neden olur.

# İlaçlar

## Pazopanib

### **Metabolizasyon:**

- Simvastatinle kullanımı ALT yükselmesine neden olur.
- İrinotekanla etkileşebilir. (UGT1A1 inhibisyonu nedeniyle)
- Lapatinible kullanımında AUCsi %50-60 artar.
- Paklitakselin (CYP3A4 ve CYP2C8 substratı) AUC si birlikte kullanımda %25 artar.

# İlaçlar

## Vandetanib

### Emilim:

- Gıdalarla alınımı açlıktakinden farksızdır.
- Yaş ve cinsiyet Emilimi etkilemez
- Japon ve Çinlilerde Emilimi daha fazla.

### Metabolizasyon:

- CYP3A4 indükleyicileri konsantrasyonunu azaltabilirler .
- Saint John's bitkisi vandetanibin konsantrasyonunu düşürebilir,
- CYP3A4 inhibitörü itrakanazol arasında klinik anlamlı bir etkileşim görülmemiştir.
- QT intervalini uzatan ilaçlarla beraber kullanımından kaçınılmalıdır.

# İlaçlar

## Crizotinib

### Emilim:

- Yemeklerle birlikte veya açlıkta alınabilir.
- Esemoprazol AUC'sini %14 azaltır, klinik önemi yoktur.

### Metabolizasyon:

- CYP3A substratıdır. Midazolamın AUC'sini 3,7 kat artırır.
- Rifampisin AUC sini %82 Cmax'ı %69 oranında azaltır.
- Ketakonozol AUC'sini 3.2 kat Cmax'ı 1.4 kat artar.
- İn vitro ortamda P-gp'i inhibe eder.
- Ayrıca CYP2B6 inhibitörüdür .

Table 1: Influence of food and gastric pH on absorption of protein kinase inhibitors

<b>INN</b>	<b>absorption and food</b>	<b>H<sub>2</sub>-blockers, antacids, PPI</b>
Dasatinib	no influence	reduced absorption
Erlotinib	take without food	reduced absorption
Gefitinib	no influence	reduced absorption
Imatinib	take with a meal	unknown
Lapatinib	absorption varies with food	reduced absorption
Nilotinib	absorption varies with food	reduced absorption
Pazopanib	take without food	unknown
Sorafenib	take with a light meal	unknown
Sunitinib	no influence	unknown

Tablo 1. Bilinen farmakokinetik etkileşimler ışığında TKİ doz önerileri

İlaç/TKİ	Sunitinib	Sorafenib	Lapatinib	Imatinib	Erlotinib	Gefitinib
	50mg/g	800 mg/g	1250mg/g	400mg/g	150mg/g	250mg/g
Rifampisin	75mg	1000 mg	*	600-700 mg	300 mg	*
Ketokonazol	25mg	*	500 mg	300 mg	75 mg	*
Neomisin	Değişim yok	1000 mg	*	*	*	*
Siprofloksasin	*	*		*	75mg	*
Karbamazepin	*	*	4000 mg	600-700 mg	*	*
Fenitoin	*	*	*	600-700 mg	*	*
Omeprazol/ Ranitidin	*	*	*	*	4 saat aralık bırak	4saat aralık Bırak

Tablo 2: Bilinen farmakokinetik etkileşimler ışığında diğer ilaçlardaki doz önerileri

İlaç/TKİ	Sunitinib 50mg/g	Sorafenib 800 mg/g	Lapatinib 1250mg/g	Imatinib 400mg/g	Erlotinib 150mg/g	Gefitinib 250mg/g
Digoksin	*	Yakın monitorizasyon	*	*	*	*
Simvastatin	*	*	*	Simvastatin dozunu azalt	Pravastatin kullan	*
Metoprolol	*	*	*	Metoprolol dozunu azalt	*	Metoprolol dozunu azalt
Warfarin	*	Yakın monitorizasyon	Tablo sütununu ayarla	Birlikte kullanma	Birlikte kullanma	*
Fenitoin	*	*	*	*	Fenitoin dozunu 3 kat azalt	*
Midazolam	*	*	*	*		Midazolam dozunu azalt



Tablo 4:TKİ ile etkileşen ilaçlar

	Dasatinib	Erlotinib	Gefitinib	İmatinib	lapatinib	Nilotinib	Pazopanib	Sorafenib	Sunitinib
Ketokonozol	AUC 5 K ↑	AUC %80↑		AUC %80↑	AUC 3,6 K↑	AUC 3K↑	AUC 3K↑	AUC Değişimi yok	AUC %50 ↓
İtrakonazol			AUC %60- 80↑						
Karbamazepin					AUC %75 ↓				
Rifampin	AUC %80 ↓	AUC %80 ↓	AUC %80 ↓	AUC %75 ↓		AUC %80 ↓		AUC %37 ↓	AUC %45 ↓
St. John's wort				AUC %30↓					

# blood

2011 117: e75-e87  
Prepublished online September 1, 2010;  
doi:10.1182/blood-2010-07-294330

## Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib

Amina Hapuala, Nicolas Widmer, Michel A. Duchosal, Michael Montemurro, Thierry Buclin and Laurent A. Decosterd

---

Updated information and services can be found at:  
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/117/8/e75.full.html>

Articles on similar topics can be found in the following Blood collections  
[Clinical Trials and Observations](#) (3793 articles)  
[e-Blood](#) (114 articles)  
[Myeloid Neoplasia](#) (1091 articles)

---

Information about reproducing this article in parts or in its entirety may be found online at:  
[http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#repub\\_requests](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#repub_requests)

Information about ordering reprints may be found online at:  
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#reprints>

Information about subscriptions and ASH membership may be found online at:  
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/subscriptions/index.xhtml>

Blood (print ISSN 0006-4971, online ISSN 1528-0020) is published weekly by the American Society of Hematology, 2021 L St, NW, Suite 900, Washington DC 20036.  
Copyright 2011 by The American Society of Hematology; all rights reserved.



## Part 1. Alimentary tract and metabolism

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
<b>PPI</b>			
Omeprazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of Pgp by omeprazole: ↑ imatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ <b>dasatinib absorption</b><sup>9</sup> (↓ dasatinib solubility)</li> <li>● Inhibition of Pgp by omeprazole: ↑ dasatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	—
Esomeprazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of Pgp by esomeprazole: ↑ imatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ <b>dasatinib absorption</b><sup>9</sup> (↓ dasatinib solubility)</li> <li>● Inhibition of Pgp by esomeprazole: ↑ dasatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	—
Pantoprazole	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of Pgp by pantoprazole: ↑ imatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ <b>dasatinib absorption</b><sup>9</sup> (↓ dasatinib solubility)</li> <li>● Inhibition of Pgp by pantoprazole: ↑ dasatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	—
<b>H2-antagonists</b>			
Cimetidine	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by cimetidine: ↑ imatinib exposure<sup>18,65</sup></li> <li>● Inhibition of hOCT1 by cimetidine: ↓ imatinib intracellular exposure<sup>18,64,65</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ <b>dasatinib absorption</b><sup>9</sup> (↓ dasatinib solubility)</li> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by cimetidine: ↑ dasatinib exposure<sup>18,65</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by cimetidine: ↑ nilotinib exposure<sup>18,65</sup></li> </ul>
Ranitidine	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of Pgp by ranitidine: ↑ imatinib exposure<sup>18,65</sup></li> <li>● Inhibition of hOCT1 by ranitidine: ↓ imatinib intracellular exposure<sup>9,18,64,65</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↓ <b>dasatinib absorption</b><sup>9</sup> (↓ dasatinib solubility)</li> <li>● Inhibition of Pgp by ranitidine: ↑ dasatinib exposure<sup>18,65</sup></li> </ul>	—
<b>Antiemetics</b>			
Metoclopramide	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↑ <b>QT interval</b><sup>19</sup> (additive effect) → <b>monitor ECG</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ↑ <b>QT interval</b><sup>19</sup> (additive effect) → <b>monitor ECG</b></li> </ul>
<b>Antidiabetic drugs</b>			
Insulin	—	—	—
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of hOCT1 by metformin: ↓ imatinib intracellular exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	—	—
Glibenclamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib: ↑ glibenclamide exposure<sup>9,18,19</sup></li> <li>● Inhibition of Pgp by glibenclamide: ↑ imatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ glibenclamide exposure<sup>9,18,19</sup></li> <li>● Inhibition of Pgp by glibenclamide: ↑ dasatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib: ↑ glibenclamide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Acarbose	—	—	—
Rosiglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by imatinib: ↑ rosiglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib: ↑ rosiglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib: ↑ pioglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ pioglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib: ↑ pioglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Nateglinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib: ↑ nateglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ nateglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib: ↑ nateglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ repaglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C8 by dasatinib: ↑ repaglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C8 by nilotinib: ↑ repaglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>

## Part 2. Blood and blood-forming organs

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
<b>Antiplatelet drug*</b>			
Clopidogrel	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C19 by imatinib:</li> <li>↑ clopidogrel exposure<sup>9,18,19</sup></li> <li>↓ clopidogrel bioactivation<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib:</li> <li>↑ clopidogrel exposure<sup>9,18,19</sup></li> <li>↓ clopidogrel bioactivation<sup>9,18,19</sup></li> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib:</li> <li>↑ clopidogrel exposure<sup>9,18,19</sup></li> <li>↓ clopidogrel bioactivation<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
<b>Anticoagulants*</b>			
Acenocoumarol	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by imatinib:</li> <li>↑ anticoagulation</li> <li>→ monitor PT/INR<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib:</li> <li>↑ anticoagulation</li> <li>→ monitor PT/INR<sup>9</sup></li> </ul>
Phenprocoumon	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by imatinib:</li> <li>↑ anticoagulation</li> <li>→ monitor PT/INR<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib:</li> <li>↑ anticoagulation</li> <li>→ monitor PT/INR<sup>9</sup></li> </ul>
Warfarin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by imatinib:</li> <li>↑ anticoagulation</li> <li>→ monitor PT/INR<sup>9</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib:</li> <li>↑ anticoagulation</li> <li>→ monitor PT/INR<sup>9</sup></li> </ul>
Heparin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of Pgp by heparin:</li> <li>↑ imatinib exposure<sup>66</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> <li>● Inhibition of Pgp by heparin:</li> <li>↑ dasatinib exposure<sup>9,10,52,66-68</sup></li> </ul>	—
Enoxaparin	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	—
Nadroparin	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	—
Dalteparin	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenic effect of dasatinib:</li> <li>↑ risk of bleeding<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	—

\*TKIs in general can cause thrombocytopenia, which is usually of no clinical relevance. Please take that into consideration when coadministering with anticoagulant medication.

PT indicates prothrombin time; INR, international normalized ratio.

**Part 3. Cardiovascular system**

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
<b>Calcium channel blockers</b>			
Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: ↑ verapamil exposure<sup>2,21,44,55-57</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by verapamil: ↑ imatinib exposure<sup>2,18,71,72</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ verapamil exposure<sup>2-10</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by verapamil: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27,28</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by nilotinib: ↑ verapamil exposure<sup>2,16,19,26,73</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by verapamil: ↑ nilotinib exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ diltiazem exposure<sup>2,16</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by diltiazem: ↑ imatinib exposure<sup>2,23,24,34,59-72</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ diltiazem exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by diltiazem: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27,28</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ diltiazem exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by diltiazem: ↑ nilotinib exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Nifedipine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ nifedipine exposure<sup>2,16,74</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ nifedipine exposure<sup>2,16,74</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP3A4 by nilotinib: ↑ nifedipine exposure<sup>2,16,74</sup></li> </ul>
Amlodipine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ amlodipine exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ amlodipine exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ amlodipine exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
<b>NO precursors</b>			
Molsidomina	—	—	—
Isosorbid mononitrate (ISMN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ ISMN exposure<sup>2,16,19,75</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ ISMN exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ ISMN exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Isosorbid dinitrate (ISDN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ ISDN exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ ISDN exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ ISDN exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Nitroglycerine	—	—	—
<b>HMG-CoA reductase inhibitors</b>			
Simvastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ simvastatin exposure<sup>2,18,19,48</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by simvastatin: ↑ imatinib exposure<sup>2,23,24,34,59-72</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ simvastatin exposure<sup>2,18,19,48</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by simvastatin: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27,28</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ simvastatin exposure<sup>2,18,19</sup></li> </ul>
Pravastatin	—	—	—
Atorvastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ atorvastatin exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by atorvastatin: ↑ imatinib exposure<sup>2,23,24,34,59-72</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ atorvastatin exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by atorvastatin: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27,28</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ atorvastatin exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Fluvastatin	—	—	—
<b>Antiarrhythmic drugs</b>			
Amiodarone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by imatinib: ↑ amiodarone exposure<sup>2,23,24,34,59,75,76</sup></li> <li>• Inhibition of CYP3A4 and Pgp by amiodarone: ↑ imatinib exposure<sup>2,23,24,34,59,72,73</sup></li> <li>• Inhibition of HOC11 by amiodarone: ↓ imatinib intracellular exposure<sup>2,16,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ amiodarone exposure<sup>2,23,24,34,59,72,75</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by amiodarone: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27,28</sup></li> <li>• ↑ QT interval<sup>19</sup> (additive effect) → monitor ECG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp and CYP 3A4 by nilotinib: ↑ amiodarone exposure<sup>2,16,19,26,73</sup></li> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by amiodarone: ↑ nilotinib exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• ↑ QT interval<sup>19</sup> (additive effect) → monitor ECG</li> </ul>
Quinidine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ quinidine exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by quinidine: ↑ imatinib exposure<sup>2,23,24,34,59-72</sup></li> <li>• Inhibition of HOC11 by quinidine: ↓ imatinib intracellular exposure<sup>2,16,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ quinidine exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by quinidine: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12</sup></li> <li>• ↑ QT interval<sup>19</sup> (additive effect) → monitor ECG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ quinidine exposure<sup>2,16,19</sup></li> <li>• ↑ QT interval<sup>19</sup> (additive effect) → monitor ECG</li> </ul>
<b>Diuretics</b>			
Furosemida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence of interaction<sup>16</sup></li> </ul>	—	—
Torsemida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2C9 by imatinib: ↑ torsemida exposure<sup>2,18</sup></li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib: ↑ torsemida exposure<sup>2,18</sup></li> </ul>
Hydrochlorothiazida	—	—	—
Spirolactone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by spironolactone: ↑ imatinib exposure<sup>2,24</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by spironolactone: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27,28,27</sup></li> </ul>	—
<b>Beta blockers</b>			
Metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ metoprolol exposure<sup>2,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by metoprolol: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ metoprolol exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Bisoprolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ bisoprolol exposure<sup>18</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ bisoprolol exposure<sup>2,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ bisoprolol exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Carvedilol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2C9 and 2D6 by imatinib: ↑ carvedilol exposure<sup>18</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by carvedilol: ↑ imatinib exposure<sup>2,23,27,77</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by carvedilol: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27,28,77</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2C9 and 2D6 by nilotinib: ↑ carvedilol exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Atenolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence of interaction<sup>9</sup></li> </ul>	—	—
<b>ACE inhibitors</b>			
Captopril	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2D6 by imatinib: ↑ captopril exposure<sup>18</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by captopril: ↑ imatinib exposure<sup>2,18,26,64,71,72</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by captopril: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2D6 by nilotinib: ↑ captopril exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Enalapril	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by imatinib: ↑ enalapril exposure<sup>18</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by enalapril: ↑ imatinib exposure<sup>2,18,26,64,71,72</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by enalapril: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by nilotinib: ↑ enalapril exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Ramipril	—	—	—

**Part 3. Cardiovascular system (continued)**

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Lisinopril	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by imatinib: ↑ lisinopril exposure<sup>2,18,25,64,71,72</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by lisinopril: ↑ imatinib exposure<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of Pgp by lisinopril: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27</sup></li> </ul>	—
<b>AT II receptor blockers</b>			
Losartan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2C9 and 3A4 by imatinib: ↑ losartan exposure and ↓ losartan bioactivation<sup>2,16,19</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by losartan: ↑ imatinib exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ losartan exposure<sup>2,19</sup></li> <li>• Inhibition of Pgp by losartan: ↑ dasatinib exposure<sup>2,11,12,27</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibition of CYP 2C9 and 3A4 by nilotinib: ↑ losartan exposure and ↓ losartan bioactivation<sup>2,16,19</sup></li> </ul>
Candesartan	—	—	—
<b>Cardiac glycosides</b>			
Digoxin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ digoxin absorption<sup>2,16,19</sup> (unknown mechanism)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ QT interval<sup>19</sup> (additive effect) → monitor ECG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ QT interval<sup>19</sup> (additive effect) → monitor ECG</li> <li>• Inhibition of Pgp by nilotinib: ↑ digoxin exposure<sup>2,16,19</sup></li> </ul>

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
<b>Corticosteroids</b>			
Prednisone	—	—	—
Dexamethasone	● Induction of CYP 3A4 by dexamethasone: ↓ imatinib exposure <sup>19</sup>	● Induction of CYP 3A4 by dexamethasone: ↓ dasatinib exposure <sup>19</sup>	● Induction of CYP 3A4 by dexamethasone: ↓ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup>
Betamethasone	—	—	—
<b>Thyroid therapy</b>			
Levothyroxine	● Induction of UGTs by imatinib: ↓ levothyroxine <sup>1,12</sup> ● Inhibition of CYP 3A4 by levothyroxine: ↑ imatinib exposure <sup>1,12</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by levothyroxine: ↑ dasatinib exposure <sup>2,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by levothyroxine: ↑ nilotinib exposure <sup>2,19</sup>
Carbimazole	—	—	—
<b>Antineoplastic agents</b>			
Cyclophosphamide	● Inhibition of CYP 2D6 and 3A4 by imatinib: ↑ cyclophosphamide exposure ↓ cyclophosphamide bioactivation <sup>1,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ cyclophosphamide exposure ↓ cyclophosphamide bioactivation <sup>1,19</sup>	● Induction of CYP 2B6 by nilotinib: ↓ cyclophosphamide exposure ↑ cyclophosphamide bioactivation <sup>19</sup> ● Inhibition of CYP 3A4 and 2D6 by nilotinib: ↑ cyclophosphamide exposure <sup>1,19</sup> ↓ cyclophosphamide bioactivation <sup>19</sup>
<b>Antiestrogen agent</b>			
Tamoxifen	● Inhibition of CYP 2D6 and 3A4 by imatinib: ↑ tamoxifen exposure ↓ tamoxifen bioactivation <sup>18,73</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ tamoxifen exposure ↓ tamoxifen bioactivation <sup>18,73</sup>	● Inhibition of CYP 2D6 and 3A4 by nilotinib: ↑ tamoxifen exposure ↓ tamoxifen bioactivation <sup>18,73</sup>
<b>Hemostatics</b>			
Amoxicillin	—	—	—
Flucloxacillin	—	—	—
<b>Cephalosporins</b>			
Cefuroxime	—	—	—
Calpodosime	—	—	—
Coltraxone	—	—	—
<b>Macrolides</b>			
Clarithromycin	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by clarithromycin: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,19,36</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by clarithromycin: ↑ dasatinib exposure <sup>2,18,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by clarithromycin: ↑ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup>
Azithromycin	—	—	—
Erythromycin	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by erythromycin: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,19,36</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by erythromycin: ↑ dasatinib exposure <sup>2,18,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by erythromycin: ↑ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup>
<b>Tetracyclines</b>			
Doxycycline	—	—	—
<b>Quinolones</b>			
Ciprofloxacin	● Inhibition of Pgp by ciprofloxacin: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,21,64,70,72</sup>	● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG ● Inhibition of Pgp by ciprofloxacin: ↑ dasatinib exposure <sup>2,10,12,87,88</sup>	● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG
Levofloxacin	● Inhibition of Pgp by levofloxacin: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,21,64,70,72</sup> ● Inhibition of hOCT1 by levofloxacin: ↓ imatinib intracellular exposure <sup>1,18,64</sup>	● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG ● Inhibition of Pgp by levofloxacin: ↑ dasatinib exposure <sup>2,10,12,87,88</sup>	● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG
Norfloxacin	—	● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG	● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG
<b>Sulfonamides</b>			
Co-trimoxazole	● Inhibition of CYP 2C9 by imatinib: ↑ co-trimoxazole <sup>2,18,19</sup>	—	● Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib: ↑ co-trimoxazole <sup>2,18,19</sup>
<b>Azoles</b>			
Itraconazole	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by itraconazole: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by itraconazole: ↑ dasatinib exposure <sup>2,18,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by itraconazole: ↑ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup>
Fluconazole	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by fluconazole: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by fluconazole: ↑ dasatinib exposure <sup>2,18,19</sup> ● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG	● Inhibition of CYP 3A4 by fluconazole: ↑ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup> ● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG
Voriconazole	● Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,19,20</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ dasatinib exposure <sup>2,18,19</sup> ● ↑ QT interval (additive effect) → monitor ECG	● Inhibition of CYP 3A4 by voriconazole: ↑ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup> ● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG
Ketoconazole	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by ketoconazole: ↑ imatinib exposure <sup>1,18,19,36</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 and Pgp by ketoconazole: ↑ dasatinib exposure <sup>2,18,19</sup> ● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG	● Inhibition of CYP 3A4 by ketoconazole: ↑ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup> ● ↑ QT interval <sup>18,19</sup> (additive effect) → monitor ECG
<b>Allylamine</b>			
Terbinafine	● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib: ↑ terbinafine exposure <sup>2,18,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib: ↑ terbinafine exposure <sup>2,18,19</sup>	● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib: ↑ terbinafine exposure <sup>2,18,19</sup>
<b>Nitroimidazole</b>			
Metronidazole	—	—	—
<b>Antiviral/nucleoside analog</b>			
Aciclovir	● Absence of interaction <sup>75</sup>	—	—
Valaciclovir	● Absence of interaction <sup>75</sup>	—	—
Ganciclovir	● Inhibition of hOCT1 by ganciclovir: ↓ imatinib intracellular exposure <sup>2,18,19</sup>	—	—
Valganciclovir	● Inhibition of hOCT1 by valganciclovir: ↓ imatinib intracellular exposure <sup>2,18,19</sup>	—	—
<b>Antimycobacterials</b>			
Rifampicine	● Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ imatinib exposure <sup>1,18,20</sup>	● Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ dasatinib exposure <sup>2,18,19</sup>	● Induction of CYP 3A4 by rifampicine: ↓ nilotinib exposure <sup>2,18,19</sup>
Isoniazid	—	—	—
Ethambutol	—	—	—

.....

Teşekkürler .....