

Lékové interakce

DrugAgency®

autoři

PharmDr. Josef Suchopár
MUDr. Michal Prokeš
Bc. Štěpán Suchopár
všichni DrugAgency, a.s., Praha

recenzenti

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.
3. Lékařská fakulta UK, Praha
Prof. PharmDr. Petr Pávek, PhD.
Farmaceutická fakulta UK, Hradec Králové
Prof. MUDr. Ondřej Slanař, PhD.
1. Lékařská fakulta UK, Praha
PharmDr. JUDr. Vladimír Bíba
Advokát

DrugAgency®, a.s., Klokotská 833/1a, 142 00 Praha 4,
první vydání, 2023.
náklad: 2 000 výtisků

Copyright © DrugAgency®, a.s. Všechna práva vyhrazena.

Dílo jako celek nebo jeho jednotlivé části jsou chráněny autorským zákonem a nesmějí být kopírovány ani rozmnožovány za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě a jakýmkoliv způsobem, jak mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopií, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez výslovného písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Příslušné žádosti, případné připomínky nebo dotazy je třeba směřovat na DrugAgency®, a. s., Klokotská 833/1a, 142 00 Praha 4, nebo e-mailem na info@drugagency.cz.

Vyloučení odpovědnosti:

Toto dílo je určeno výhradně odborné veřejnosti a jeho autoři, redakce, nakladatel i vydavatel jej připravovali s nasazením maximální pozornosti a na základě nejlepšího vědomí a svědomí. Vzhledem k dynamickému vývoji vědeckého poznání však nelze převzít záruku za úplnou komplexnost a bezchybnost všech uvedených údajů. Hlavním cílem díla je předložení informací, které čtenáři umožní lepší orientaci v problematice lékových interakcí, které následně využije jako jeden z podkladů pro terapeutické rozhodování. V podmínkách jednotlivých zemích EU, včetně České republiky musí lékaři a farmaceuti vždy vycházet ze souhrnů údajů o přípravku v aktuálním znění. Případné nároky na náhradu nepřímých či přímých škod nebudou uznány.

ISBN: 978-80-908788-1-5

ISBN: 978-80-908788-0-8 (soubor)

Další informace jsou uvedeny na www.drugagency.cz.

Obsah

PRVNÍ DÍL B

3.2.	Transport léčiv	5
3.2.1.	Influxní pumpy	35
3.2.1.1.	OATP	40
3.2.1.2.	OAT	109
3.2.1.3.	OCT	145
3.2.1.4.	OCTN	191
3.2.1.5.	PEPT	213
3.2.2.	Efluxní pumpy	229
3.2.2.1.	P-glykoprotein (P-gp)	231
3.2.2.2.	BCRP	285
3.2.2.3.	MRP	311
3.2.2.4.	BSEP	337
3.2.2.5.	MATE	
4.	Vyhledávání lékových interakcí	383
4.1.	Zdroje informací o lékových interakcích	383
4.2.	Specifická a senzitivita databází lékových interakcí	407
5.	Interpretace lékových interakcí	419
5.1.	Interpretace lékových interakcí z pohledu praktického lékaře	423
5.2.	Interpretace lékových interakcí z pohledu farmaceuta	457
6.	Farmakodynamické lékové interakce	491
6.1.	Aditivní, synergický a antagonistický účinek	491
6.2.	Léky s anticholinergním působením	509
6.3.	Léky se serotoninergním působením	531
6.4.	Hepatotoxické léky	550
6.5.	Nefrotoxické léky	592
6.6.	Myelotoxické léky	648
6.7.	Léky zvyšující riziko krvácení	685
6.8.	Léky prodlužující interval QT	725
7.	Farmakokinetické lékové interakce	751
7.1.	Inhibice metabolismu a transportu léků	753
7.2.	Indukce metabolismu a transportu léků	777

8.	Faktory ovlivňující závažnost farmakokinetických lékových interakcí	799
8.1.	Genetický polymorfismus	805
8.2.	Terapeutická šíře léku	827
8.3.	Cesta podání léku	837
8.4.	Citlivost léku jako substrátu ke změnám způsobeným inhibicí či indukci	867
8.5.	Účinnost inhibitoru nebo induktoru	899
8.6.	Dávka inhibitoru nebo induktoru	933
8.7.	Délka podávání inhibitoru nebo induktoru	951
	Přílohy A	977
	Přílohy B	1035
	Přílohy C	1083

3. BIOTRANSFORMACE A TRANSPORT LÉKŮ

3.2. Transport léků

3.2.1. Influxní pumpy

3.2.1.1. OATP

3.2.1.2. OAT

3.2.1.3. OCT

3.2.1.4. OCTN

3.2.1.5. PEPT

3.2.2. Efluxní pumpy

3.2.2.1. P-glykoprotein (P-gp)

3.2.2.2. BCRP

3.2.2.2.1. Úvodní informace

3.2.2.2.2. Funkce BCRP a důsledky ovlivnění jeho aktivity na lékové interakce

3.2.2.2.3. Substráty BCRP

3.2.2.2.4. Inhibitory BCRP

3.2.2.2.5. Induktory BCRP

3.2.2.2.6. Příklady lékových interakcí na podkladě inhibice BCRP

3.2.2.2.7. Odkazy na literaturu vhodnou k dalšímu studiu

3.2.2.2.8. Literatura

3.2.2.3. MRP

3.2.2.4. BSEP

3.2.2.5. MATE

3.2.2.2 BCRP (Protein způsobující rezistenci buněk karcinomu prsu)

3.2.2.2.1 Úvodní informace

Protein způsobující rezistenci buněk karcinomu prsu (BCRP) je efluxní transportní systém, který se účastní zejména na eliminaci léků žlučí nebo močí, vstřebávání léků enterocytem a vstupu léků hematoencefalickou bariérou do CNS. Význam má také při efluxu endogenních a exogenních substrátů placentou. BCRP transportuje především větší molekuly léků a zejména jejich metabolity (jako jsou glukuronidy nebo sulfáty).

Pro klinické lékaře, zejména **pro praktické lékaře a farmaceuty v lékárnách** lze informace o transportním systému BCRP velmi stručně shrnout následovně:

- BCRP je efluxní transportní systém, který se nachází prakticky ve všech tkáňích, zejména je exprimován v **játrech**, v **ledvinách**, v **tenkém střevě**, v **placentě** a na **hematoencefalické bariéře**.
- **Variabilita** aktivity BCRP je značná a **dosahuje i více než 10násobných rozdílů**,
- Cestou BCRP jsou transportovány do žluči nebo moči léky různého charakteru, nejznámější lékové substráty jsou rosuvastatin a sulfasalazin, celkem je známo více než 200 substrátů, tedy téměř jedna pětina všech užívaných léků.
- **Je známo kolem 100 inhibitorů BCRP**, z nichž cyklosporin (Sandimmune®), lapatinib (Tyverb®) nebo regorafenib (Stivarga®) patří mezi silné inhibitory *in vitro*, i *in vivo*.
- **Lékové interakce založené na inhibici BCRP** jsou popsány jak *in vitro*, tak i *in vivo*. Inhibice BCRP je hlavním důvodem zvýšení expozice rosuvastatinu při jeho souběžném podávání s cyklosporinem, elbasvirem, glekaprevirem, ale i kurkuminem.
- Je známo **jen minimum induktorů BCRP**, zdá se, že indukce BCRP při lékových interakcích substrátů BCRP hraje jen omezenou roli a takové lékové interakce nejsou, až na výjimky, klinicky významné.
- **Zánětlivá onemocnění mohou vést k fenokonverzi**, přičemž down-regulace aktivity BCRP interferony nebo interleukinem 6 a dalšími cytokiny dochází ke **snížení clearance substrátů BCRP**.
- U řady substrátů BCRP (např. rosuvastatin, atorvastatin, imatinib) je jejich osud v organismu, včetně účinku a výskytu nežádoucích účinků a **klinické závažnosti příslušných lékových interakcí**, ovlivněn i **genetickým polymorfismem** pacienta (respektive jeho fenotypem).

Protein způsobující rezistenci buněk karcinomu prsu (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) je transportní systém, enkódovaný ABCG2. Patří do rodiny tzv. kazetových ABC transportérů. Má molekulovou hmotnost kolem 72 kD a není schopen transportní aktivity samostatně, neboť je tvořen pouze 6 transmembránovými doménami, přičemž k transportu je nezbytných nejméně 12 transmembránových domén. BCRP proto vytváří homodimery a homotetramery (Kage et al., 2002). BCRP je exprimován na apikální straně polarizovaných buněk (např. tenkého střeva, hematoencefalické bariéry, tubulárních buněk ledvin, placenty atd.), kde plní roli jednocestného efluxního transportéru (Maliepaard et al., 2001), čímž zajišťuje ochrannou funkci uvedených bariér před vstupem exogenních látek (pochopitelně včetně xenobiotik). Při transportu se spotřebovává energie ($2\text{ATP} \rightarrow 2\text{ADP} + 2\text{P}$). Substráty BCRP jsou obvykle větší molekuly

charakteru organických aniontů, mnohdy konjugáty léků s kyselinou sírovou, méně často s kyselinou glukuronovou. Mezi nelékové substráty BCRP patří např. porfyriny nebo některé flavonoidy (polyfenoly). K endogenním substrátům BCRP patří např. es-tron-3-sulfát, kyselina močová nebo žlučové kyseliny.

Expres BCRP je regulována nukleárními hormonálními receptory, včetně pregnanového receptoru (Albermann et al., 2005), glukokortikoidního receptoru (GR) a konstitutivního androstanového receptoru (CAR), ale i dalšími systémy jako např. PPAR γ . Zvýšená exprese BCRP je popisována např. v těhotenství, snižena např. při hypoxii (Francois et al., 2017). Zvýše exprese BCRP lze též dosáhnout podáváním některých léků (rifampicin, fenobarbital), které interagují s uvedeným pregnanovým X receptorem (Jigorel et al., 2006). Zajímavé je pozorování indukce BCRP (a P-glykoproteinu) na hematoencefalické bariéře při podávání venlafaxinu, nikoliv však jeho metabolitu desvenlafaxinu (Bachmeier et al., 2013). Vysoké hladiny prozánětlivých cytokinů interleukinu 1 β (Le Vee et al., 2008) nebo TNF- α či interleukinu 6 (Le Vee et al., 2009) vedou k down-regulaci exprese BCRP (a některých dalších transportních systémů) a ke snížení transportní aktivity BCRP. Při terapeutickém potlačení zánětu (např. podáváním anti-IL-6 monoklonálních protilátek nebo anti-TNF- α), se rychle obnoví původní aktivity BCRP, což může vyžadovat změnu dávkování podávaných substrátů.

	BCRP
CNS (BBB)	0,0224
ledviny	0,0046
játra	0,0139
placenta	0,0954
tenké střevo	0,0492

Tabulka č. 3.2.2.2_1

Relativní exprese BCRP v jednotlivých tkáních (Nishimura a Naito, 2005)

Poznámka: Tučně jsou uvedeny relativní exprese lokalizací BCRP, na kterých dochází ke klinicky významným lékovým interakcím.

Je známo více než 100 polymorfismů BCRP na podkladě mononukleotidových mutací, přičemž dva z těchto polymorfismů se vyskytují častěji a jsou spojeny s nižší aktivitou BCRP (Chen et al., 2019). Jedná se o polymorfismus rs2231142 (cDNA varianta C421A, proteinová varianta Q141K), jehož frekvence činí u kavkazské populace 11–17 %, u japonské populace to je 36–41 %, zatímco u afroamerické populace pouze 5 %. Dále se jedná o polymorfismus rs2231137 (G34A, V12M), jehož frekvence činí u kavkazské populace 2–6 %, zatímco např. u čínské populace to je 29–38 %.

Další podrobnosti o polymorfismech BCRP lze dohledat na: <https://gnomad.broadinstitute.org> nebo na <https://www.internationalgenome.org/>, přičemž jako vyhledávaný gen je třeba uvést ABCG2.

U nositelů polymorfismu C421A se doporučuje úprava dávkování atorvastatinu nebo rosuvastatinu, neboť standardní dávky vedou k jejich přibližně dvojnásobné expozici (Keskitalo et al., 2009; DeGorter et al., 2013). U nositelů tohoto polymorfismu se

snížená aktivita BCRP může spolupodílet na vzniku hyperurikémie a dny (Woodward et al., 2009).

Jak již bylo uvedeno, je možné aktivitu BCRP inhibovat nebo indukovat, přičemž inhibici nebo indukci mohou způsobit jak některé léky nebo přírodní látky, tak i různé patofyziologické stavy (např. zánětlivá onemocnění). Tyto situace jsou velmi významné z hlediska možného ovlivnění osudu poměrně velkého množství léků, které jsou substráty BCRP. Pochopitelně vzhledem k orgánově široké expresi BCRP v řadě různých tkání velmi záleží na vlastnostech příslušného inhibitoru/induktoru, na jeho schopnosti „zasáhnout“ BCRP pouze v tenkém střevě, nebo v jakékoliv jeho jiné lokalizaci.

Celá situace je nadto komplikovaná uvedeným genetickým polymorfismem BCRP, který je v případech některých léků klinicky významný, a může být důvodem ke změně jejich dávky.

3.2.2.2 Funkce BCRP a důsledky ovlivnění jeho aktivity na lékové interakce

BCRP je efluxní transportní systém, jehož úkolem je transportovat z polarizovaných buněk endogenní a exogenní látky tak, aby byly eliminovány. BCRP tak zabezpečuje eliminaci léčiv a jejich metabolitů do primární moči nebo do žluči a současně se podílí na distribuci léčiv (nebo jejich metabolitů) do tkání jako je mozek, placenta nebo varlata.

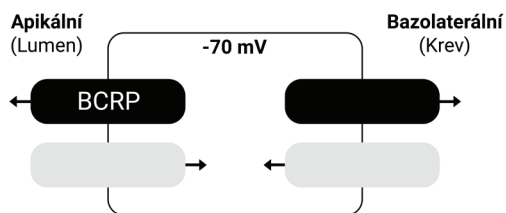
Popis důsledků inhibice nebo indukce BCRP na úrovni některých bariér polarizovaných buněk:

a. v tenkém střevě (epiteliální buňky zejména v jejunu a ileu)

Epiteliální buňky v tenkém střevě exprimují celou řadu transportních systémů. Z efluxních mají největší význam BCRP a P-glykoprotein.

Poznámky k transportu ve střevě

Do epitheliální buňky již vstřebané léčivo může být z buňky opět vypuzeno efluxním transportním systémem BCRP. Jak již bylo uvedeno, BCRP je exprimován na apikální straně polarizovaných buněk a při efluxu tedy vypuzuje léčivo do lumen střeva. Takto vypuzené léčivo buď opětovně



vstupuje do epitelální buňky (cestou influxního transportéru), nebo již setrvává v lumen střeva a je následně vyloučeno stolicí.

V tenkém střevě BCRP zásadním způsobem ovlivňuje biologickou dostupnost léků, které jsou substráty BCRP. Expozici substrátů BCRP přitom ovlivňuje nejen případné podávání inhibitorů/induktorů BCRP, ale také genetický polymorfismus. To bylo opakovaně prokázáno pro celou řadu substrátů BCRP, např. rosuvastatin, sulfasalazin nebo topotekan, ale i pro endogenní substrát BCRP – kyselinu močovou. Pacienti se sníženou aktivitou BCRP (např. mutací C421A) mají vyšší expozici např. rosuvastatinu (v různých studiích průměrně o 78–144 %), přičemž aktivita BCRP koreluje s hladinou LDL-cholesterolu, ale bohužel i s výskytem myopatií (Elsby et al., 2016).

V souvislosti s transportem BCRP v tenkém střevě je nezbytné upozornit na řadu přírodních látek, které ovlivňují transportní aktivitu. Inhibičně působí např. kurkumin, jeho IC_{50} činí 0,7–1,6 μM (Lee et al., 2015; Kusuhara et al., 2012), proto nemůže být překvapením, že kurkumin zvyšuje expozici substrátů BCRP jako je sulfasalazin (o 272 %) nebo rosuvastatin (o 127 %) (Karibe, 2018), případně že nově někteří MaH nabádají k opatrnosti, či přímo nedoporučují souběžné podávání kurkuminu (např. talazoparib) (SPC ČR: Talzenna®).

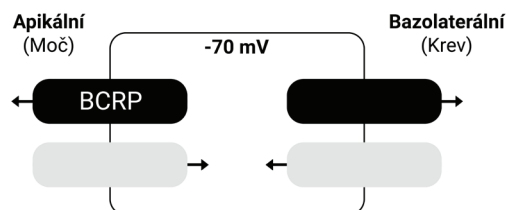
b. v ledvinách (tubulární buňky)

Eliminace léčiv ledvinami se uskutečňuje za aktivní účasti velkého množství transportních systémů. Role BCRP spočívá ve finálním vyloučení substrátů do primární moči.

Inhibice BCRP v ledvinách vede ke zpomalení eliminace substrátů BCRP a tím ke zvýšení expozice. K tomu, aby byl lék vyloučen do primární moči, musí být nejprve transportován do tubulární buňky některým z influxních transportérů, inhibice BCRP tak může způsobit nahromadění léku v buňce a vyvolat tak nežádoucí účinky (např. nefrotoxicitu). Kupříkladu furosemid nejprve „vstoupí“ do tubulární buňky cestou influxních transportních systémů organických aniontů (OAT3) a teprve následně je z buňky „vypuzen“ do primární moči cestou BCRP.

Poznámky k transportu v ledvinách

Do tubulární buňky již vstřebané léčivo (1. fáze transportu při eliminaci léčiva močí) je následně vypuzeno efluxním transportním systémem BCRP (druhá fáze eliminace léčiva močí). Jak již bylo uvedeno, BCRP je exprimován na apikální straně polarizovaných



buněk a při efluxu tedy vypuzuje léčivo do primární moči. Takto vypuzené léčivo buď opětovně vstupuje do tubulární buňky (cestou influxního transportéru), což je označováno jako reabsorbce, nebo již setrvává v primární moči a je následně vyloučeno.

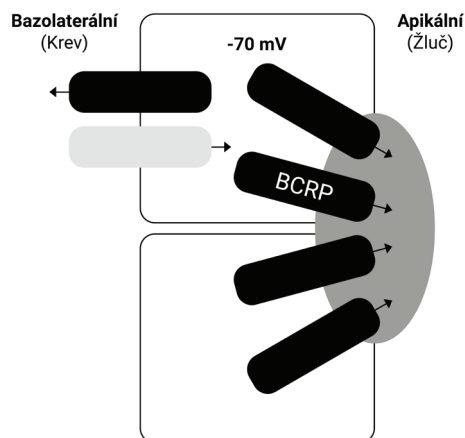
c. v játrech (kanikulární buňky)

Eliminace léčiv játry se uskutečňuje za aktivní účasti velkého množství transportních systémů. Role BCRP spočívá ve finálním vyloučení léku do žluči.

Inhibice BCRP v játrech vede ke zpomalení eliminace substrátů BCRP a tím ke zvýšení expozice. K tomu, aby byl lék vyloučen do žluči, musí být nejprve transportován do kanikulární buňky některým z influxních transportérů, inhibice BCRP tak může způsobit nahromadění léku v buňce a vyvolat tak nežádoucí účinky (např. hepatotoxicitu). Kupříkladu rosuvastatin nejprve „vstoupí“ do jaterní buňky cestou influxních transportních systémů organických aniontů (OATP1B1 a OATP1B3) a teprve následně je z buňky „vypuzen“ do žluči cestou BCRP.

Poznámky k transportu v játrech

Do kanikulární buňky již vstřebané léčivo může být z buňky opět vypuzeno efluxním transportním systémem BCRP. BCRP je exprimován na apikální straně polarizovaných buněk a při efluxu tedy vypuzuje léčivo do žluči. Takto vypuzené léčivo buď opětovně vstupuje do kanikulární buňky (cestou influxního transportéru), nebo již setrvává ve žluči a je následně vyloučeno stolicí (nebo je vstřebáno v tlustém střevě).



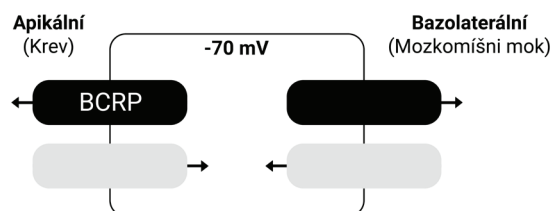
d. v hematoencefalické bariéře (endoteliální buňky)

Hematoencefalická bariéra má relevantní expresi efluxních transportních systémů, zejména BCRP, P-glykoproteinu a MRP2. Transportní aktivita BCRP na hematoencefalické bariéře se netýká pouze léků nebo jiných exogenních látek, ale v součinnosti s jinými transportními systémy také transportu některých endogenních látek.

Inhibice BCRP na úrovni hematoencefalické bariéry je významná např. z hlediska průniku protinádorových léků do CNS při mozkových nádorech. Významná je také z hlediska výskytu nežádoucích účinků léků, které za normálních okolností do CNS nepronikají (právě kvůli vysokému efluxu BCRP).

Poznámky k transportu na hematoencefalické bariéře (BBB)

Do endoteliální buňky (tvořící BBB) již vstřebané léčivo může být z buňky opět vypuzeno efluxním transportním systémem BCRP. BCRP je exprimován na apikální straně polarizovaných buněk a při efluxu tedy vypuzuje léčivo (zpět) do krve. Takto vypuzené léčivo buď opětovně vstupuje do endoteliální buňky (cestou influxního transportéru), nebo již setrvává v krvi a je následně eliminováno močí nebo žlučí.



e. v placentě (syncytiotrofoblasty)

Placenta má klinicky relevantní expresi efluxních transportních systémů, zejména BCRP a P-glykoproteinu (Hutson et al., 2010). Transportní aktivita BCRP v placentě se netýká pouze léků nebo jiných exogenních látek, ale v součinnosti s jinými transportními systémy také transportu některých endogenních látek (Iqbal et al., 2012).

Ochranou roli BCRP (v tandemu s P-glykoproteinem) z hlediska průniku exogenních látek placentou nejlépe dokumentuje epidemiologická studie finských autorů (Ellfolk et al., 2020). Analýzou národních databází ve Finsku bylo za období let 1996–2014 u více než jednoho milionu těhotenství prokázáno, že souběžná medikace obsahující inhibitory BCRP/P-glykoproteinu zvyšuje riziko vzniku malformací, přičemž míra rizika roste s počtem souběžně podávaných inhibitorů. Základní výsledky jsou shrnuty v tabulkách č. 3.2.2.2_2 a 3.2.2.2_3.

	P-gp/BCRP monoterapie	P-gp/BCRP polyterapie
P-gp/BCRP polyterapie	1,13 (1,05–1,21 na 95% CI)	1,23 (1,15–1,31 na 95% CI)

Tabulka č. 3.2.2.2_2

Vliv podávání inhibitorů P-gp/BCRP na výskyt malformací

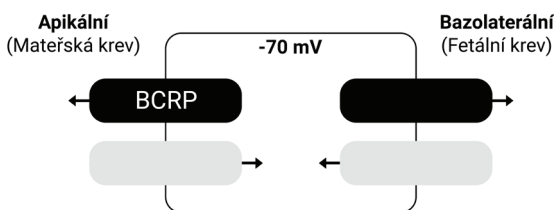
	BCRP monoterapie	BCRP polyterapie
BCRP polyterapie	1,16 (0,96–1,40 na 95% CI)	1,28 (1,06–1,54 na 95% CI)

Tabulka č. 3.2.2.2_3

Vliv podávání inhibitorů BCRP na výskyt malformací

Poznámky k transportu v placentě

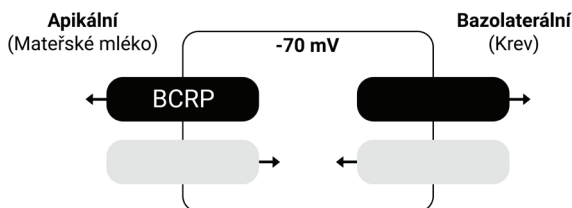
Do syncytiotrofoblastu již vstřebané léčivo může být z buňky opět vypuzeno efluxním transportním systémem BCRP. BCRP je exprimován na apikální straně polarizovaných buněk a při efluxu tedy vypuzuje léčivo (zpět) do mateřské krve. Takto vypuzené léčivo buď opětovně vstupuje do syncytiotrofoblastu (cestou influxního transportéru), nebo již setrvává v mateřské krvi a je následně eliminováno močí nebo žlučí.

*f. v mléčné žláze*

Po zahájení laktace dochází k dramatickému zvýšení exprese BCRP (Jonker et al., 2005), což zvyšuje transfer substrátů BCRP do mateřského mléka. Z tohoto důvodu je dobré znát způsob eliminace léků a konkrétní cesty jejich transportu, neboť lze poměrně přesně předem určit, že např. nitrofurantoin, který je citlivý substrát BCRP s efluxním poměrem 24,1 (Lin et al., 2011) bude do mateřského mléka pronikat snadno a v koncentracích vyšších, než jsou plazmatické koncentrace kojící matky. Skutečně nitrofurantoin u potkanů proniká do mateřského mléka v koncentracích 23krát vyšších, než jsou plazmatické koncentrace u samice (Kari et al., 1997), absolutní množství nitrofurantoinu, které do mateřského mléka kojící ženy přestoupí je sice malé (Pons et al., 1990), protože jeho plazmatické koncentrace jsou nízké, ale může i tak u novorozence (především nezralého) představovat riziko kvůli velmi omezené schopnosti nitrofurantoin z organismu eliminovat. Bohužel takové informace v souhrnu údajů o přípravku zcela absentují, což je zvláštní, jsou-li takové informace dlouhodobě známy.

Poznámky k transportu v mléčné žláze

Do buňky již vstřebané léčivo může být z buňky opět vypuzeno efluxním transportním systémem BCRP. BCRP je exprimován na apikální straně polarizovaných buněk a při efluxu tedy vypuzuje léčivo do mateřského mléka.



3.2.2.2.3 Substráty BCRP

I když je BCRP tak trochu ve stínu P-glykoproteinu, je známa velká řada substrátů BCRP. Přehled příkladů nejvýznamnějších z nich je uveden v tabulce č. 3.2.2.2_4. Substráty BCRP mají různou citlivost k působení inhibitorů nebo induktorů. Obecně platí, že největších změn farmakokinetických vlastností substrátů BCRP je dosaženo po jejich souběžném podání s inhibitorem podaným perorálně. V takovém případě se jedná o součet ovlivnění intestinální BCRP (inhibici zvyšující biologickou dostupnost) a eliminační BCRP v ledvinách nebo játrech (inhibici snižující exkreci léčiva).

Je vhodné mít na paměti, že většina substrátů BCRP je současně substrátem některých dalších transportních systémů a takový překryv sice může komplikovat interpretaci mechanismu lékové interakce, avšak obvykle má za výsledek její vyšší klinickou závažnost.

Dva substráty BCRP zasluhují větší pozornost. Jedná se o sulfasalazin a rosuvastatin. Sulfasalazin je výhradní substrát intestinálního BCRP. Rosuvastatin je substrát jak intestinálního BCRP, tak i jaterního BCRP. Poměr eflux ratio činí v případě rosuvastatinu 83,2 a v případě sulfasalazinu 87, je tedy zřejmé, že se v případě obou léčiv jedná o velmi citlivé substráty BCRP, jejichž eliminace je zásadně závislá na aktivitě transportního systému BCRP.

	třída BDDCS	eflux ratio	zdroj	informace o BCRP od držitele rozhodnutí o registraci
apixaban	3	12	(Zhang et al., 2013)	je substrát BCRP/P-gp
atorvastatin	2	8,6	(Li et al., 2011)	je substrát BCRP/P-gp
axitinib	2	3,4	(MaH)	žádná informace o BCRP
brigatinib	1	19,3	(MaH)	je substrát BCRP
ciprofloxacin	4	2,9	(Merino et al., 2006)	žádná informace o BCRP
dantrolen	–	5	(Xiao et al., 2012)	žádná informace o BCRP
daunorubicin	2	4,9	(Lin et al., 2011)	–
dimenhydrinát	1	9,8	(Crowe and Wright, 2011)	žádná informace o BCRP
dipyridamol	2	2,7	(Zhang et al., 2005)	–
dolutegravir	4	3,1	(Reese et al., 2013)	je substrát BCRP
etoposid	3	12,7	(Lin et al., 2011)	žádná informace o BCRP
fluorouracil	1	7–12	(Yuan et al., 2009)	žádná informace o BCRP
fluvastatin	1	4,9	(Lin et al., 2011)	žádná informace o BCRP
furosemid	4	17,5	(Lin et al., 2011)	žádná informace o BCRP
glekaprevir/ pibrentasvir	2/4	9	glekaprevir (MaH)	jsou substráty BCRP

glibenklamid	1	9,3	(Varma et al., 2014)	žádná informace o BCRP
imatinib	2	2,4	(Zhou et al., 2009)	žádná informace o BCRP
irinotekan (SN-38)	1	3,7	(Lin et al., 2011)	žádná informace o BCRP
ivakaftor/tezakaftor	1/1	14,9	tezakaftor (MaH)	je substrát BCRP
kladribin	2	9,9-18	(MaH)	je substrát BCRP/P-gp; inhibice je relevantní v GIT
lapatinib	2	2,6	(Polli et al., 2008)	je substrát BCRP, inhibice je relevantní
ledipasvir/sofosbuvir	1	3,6	ledipasvir (MaH)	jsou substráty BCRP
methotrexát	3	6,78	(Xia et al., 2007)	žádná informace o BCRP
mitoxantron	3	6,1	(Xiao et al., 2006)	-
nitrofurantoin	4	24,1	(Lin et al., 2011)	žádná informace o BCRP
riociguat	2	6	(MaH)	je substrát BCRP, zvážit snížení dávky při užívání inhibitorů P-gp/BCRP
rivaroxaban		2,82	(Gong et al., 2013)	je substrát BCRP/P-gp
rosuvastatin	3	83,2	(Kitamura et al., 2008)	je substrát BCRP/P-gp, inhibice je relevantní
sildenafil	1	3,59	(Choi and Song, 2012)	žádná informace o BCRP
sulfasalazin	2	87	(Wang et al., 2008)	žádná informace o BCRP
sunitinib	1	12	(MaH)	je substrát BCRP
talazoparib	3	15	(MaH)	je substrát BCRP, je třeba se vyhnout podávání silných inhibitorů BCRP (kurkumin, cyklosporin)
teniposid	2	10,8	(Lin et al., 2011)	-
tenofovir-alaftenamid	1	3	(MaH)	je substrát BCRP
teriflunomid	4	9,37	(MaH)	je substrát BCRP
venetoklax (M27)	3	6 8	venetoklax (MaH), M27 (MaH)	je substrát BCRP, je třeba opatrnosti a může být třeba titrovat dávku
topotekan	3	13,1	(Lin et al., 2011)	je substrát BCRP

Tabulka č. 3.2.2.2_4
Příklady substrátů BCRP

V další části (3.2.2.2.6. Příklady lékových interakcí) uvedeme modelové lékové interakce, které jsou klinicky vysoce závažné a jejichž mechanismus spočívá v inhibici BCRP při eliminaci léčiva, respektive při jeho vstřebávání.

3.2.2.2.4 Inhibitory BCRP

V současné době je známo více než 100 inhibitorů BCRP, které mohou v kombinaci s citlivými substráty vést ke klinicky významným lékovým interakcím. Jedná se většinou o látky, které mají nespecifický inhibiční efekt na širší plejádu transportních systémů (obvykle vedle BCRP inhibují P-glykoprotein, MRP2, OATP1B1/B3, OATP1A2 nebo OATP2B1). Známé jsou však též velmi selektivní inhibitory BCRP jako je např. fumitremorgin C (produkt *Aspergillus fumigatus*), jehož IC₅₀ dosahuje hodnot kolem 0,25 μM (Noguchi et al., 2009), který však nelze kvůli vysoké neurotoxicitě použít *in vivo* (Mao a Unadkat, 2015). Některá jeho polosyntetická analoga mají ještě vyšší efekt (látky označované jako Ko132 nebo Ko143 mají hodnoty IC₅₀ kolem 0,1 μM), a zároveň nejsou neurotoxická (van Loevezijn et al., 2011).

Dosud bylo publikováno několik desítek klinických studií, jejichž cílem bylo zjistit vliv inhibitorů BCRP na výše uvedené dva typové substráty BCRP, tj. na rosuvastatin nebo sulfasalazin. V případě rosuvastatinu mají takové studie značný význam, neboť se jedná o široce používané léčivo, jehož některé nežádoucí účinky (myopatie) jsou závislé na použité dávce (expozici rosuvastatinu). Držitel rozhodnutí o registraci rosuvastatinu uvádí, že pokud je nutné souběžně podávat rosuvastatin s jinými přípravky, které zvyšují expozici rosuvastatinu, jeho dávkování musí být upraveno. Doporučuje se, aby se předepisující lékař seznámil s relevantními informacemi o léčivých přípravcích, pokud uvažuje o souběžném podávání těchto přípravků s rosuvastatinem. V případě, že je očekávané zvýšení expozice rosuvastatinu (AUC) přibližně 2násobné a vyšší, podává se úvodní dávka rosuvastatinu 5 mg. Maximální denní dávka rosuvastatinu se upraví tak, aby očekávaná expozice nepřekročila expozici při podávání dávky 40 mg podávané bez interagujících léčivých přípravků, např. 20 mg s gemfibrozilem (1,9násobné zvýšení) nebo 10 mg v kombinaci s ritonavir/atazanavir (3,1násobné zvýšení).

Přehled inhibitorů BCRP, jejich střední inhibiční koncentrace a výsledků interakčních studií s rosuvastatinem nebo sulfasalazinem je uveden v tabulce č. 3.2.2.2_5.

	IC ₅₀ (v μM)	zdroj	změna C _{max} rosuvastatinu (R) nebo sulfasalazinu (S)
a fatinib	0,75	(Lee et al., 2015)	–
alektinib	0,6	(Yang et al., 2017)	–
anidulafungin	7	(Lempers et al., 2016)	–
aripiprazol	3,5	(Lee et al., 2015)	–
atazanavir/ritonavir	1,9/6,0	(Bierman et al., 2010)	R/↑ o 600 % (Busti et al., 2008)
atazanavir/kobicistat	1,9/–	(Bierman et al., 2010)	R/↑ o 960 % (Custodio et al., 2017)
atorvastatin	8,6	(Costales et al., 2021)	–

avatrombapag	5,4	(MaH)	–
axitinib	4,4	(Lee et al., 2015)	–
ceritinib	5	(MaH)	–
cyklosporin	0,07	(Xia et al., 2007)	R/↑ o 963 % (Simonson et al., 2004)
dabrafenib (desmethyldabrafenib)	5,4	(MaH)	R/↑ o 160 % (MaH)
daklatasvir	1,1–10,9	(MaH; Costales et al., 2021)	R/↑ o 104 % (MaH)
dandrolen	0,25	(MaH)	–
darolutamid (ketodarolutamid)	0,567–1,33	(MaH)	R/↑ o 419 % (Zurth et al., 2019)
darunavir/ritonavir	–/6,0	(Bierman et al., 2010)	R/↑ o 144 % (MaH)
darunavir/kobicistat	–	–	R/↑ o 277 % (MaH)
dasabuvir/ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	–/–/–/6,0	(Bierman et al., 2010)	R/↑ o 613 % (MaH)
elbasvir/grazoprevir	0,15 4,03–12,5	elbasvir (MaH), grazoprevir (MaH; Costales et al., 2021)	R/↑ o 325 % (Caro et al., 2015)
eltrombapag	0,95	(Costales et al., 2021)	R/↑ o 165 % (Allred et al., 2011)
erlotinib	0,13	(Lee et al., 2015)	–
faldaprevir	–	–	R/↑ o 3200 % (Huang et al., 2017)
febuxostat	0,051	(Augustina et al., 2021)	R/↑ o 93 % (Lehtisalo et al., 2020)
fenebrutinib	0,63–9,4	(Jones et al., 2019; Costales et al., 2021)	R/↑ o 499 % (Jones et al., 2020)
fostamatinib	0,031	(Elsby et al., 2016)	R/↑ o 88 % (Martin et al., 2016)
fumitremorgin	0,25	(Lee et al., 2015)	–
gefitinib	1,01	(Lee et al., 2015)	–
glekaprevir/ pibrentasvir	2,3 14	glekaprevir pibrentasvir (Kosloski et al., 2019)	R/↑ o 462% (Kosloski et al., 2019)
idelalisib	54,4	(Costales et al., 2021)	–
imatinib	0,94	(D’Cunha et al., 2016)	–
isavukonazol	11	(Lampers et al., 2016)	–
itrakonazol	2	(Lampers et al., 2016)	R/↑ o 36 % (Cooper et al., 2003)
ivermektin	1,1–2,8	(Lee et al., 2015; Rendic, 2021)	–
kasporfungin	6	(Lampers et al., 2016)	–
klarithromycin	411	(Costales et al., 2021)	–
kobicistat	–	–	R/↑ o 958 % (MaH)
kobimetinib	3,3	(MaH)	–

kurkumin	0,7	(Kusuhara et al., 2012)	S/↑ o 272 % (Kusuhara et al., 2012)
	1,6	(Lee et al., 2015)	R/↑ o 127 % (Karibe et al., 2018)
kyselina obitecholová	4,1	(Costales et al., 2021)	–
lapatinib	0,013	(Lee et al., 2015)	–
leflunomid	3,86	(MaH)	R/↑ o 58 % (Weitz et al., 2015)
lopinavir/ritonavir	7,66/6,0	(Weiss et al., 2006; Bierman et al., 2010)	R/↑ o 366 % (van der Lee et al., 2007)
lorlatinib	>94,9	(MaH)	–
macitentan	1	(MaH)	R/↑ o 9 % (Csonka et al., 2019)
nilotinib	0,025	(Lee et al., 2015)	–
niraparib	5,8	(MaH)	–
novobiocin	0,063	(Lee et al., 2015)	–
ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	–/–/6,0	(Bierman et al., 2010)	R/↑ o 161 % (MaH)
osimertinib	2	(MaH)	R/↑ o 72 % (Harvey et al., 2018)
pantoprazol	5,5	(Lee et al., 2015)	R/beze změn FK parametrů (Huguet et al., 2016)
paradigastat	0,71–5	(Kulmatycki et al., 2015; Costales et al., 2021)	R/snížení o 14 % (Kulmatycki et al., 2015)
pitavastatin	5,84	(Lee et al., 2015)	–
ponatinib	0,013	(Lee et al., 2015)	–
prazosin	1,8	(MaH)	–
probenecid	216	(Costales et al., 2021)	–
quizartinib	0,5	(Lee et al., 2015)	–
quercetin	0,6	(Lee et al., 2015)	–
rabeprazol	8,5	(Lee et al., 2015)	–
regorafenib (M2, M5)	0,0447	(Lee et al., 2015)	R/↑ o 355 % (Strumberg et al., 2016)
rifampicin	14	(Te Brake et al., 2016)	R/↑ o 1052 % (Lai et al., 2016)
rilpivirin	1,5	(Lee et al., 2015)	–
ritonavir	19,5	(Weiss et al., 2007)	R/↑ v kombinacích až o 600 %
rolapitant	0,172	(MaH)	S/↑ o 140 % (Wang et al., 2018)
ruxolitinib	48	(MaH)	–
safinamid (NW-1689)	43	(MaH), 3,7 (MaH)	R/↑ o 63 % (MaH)
simeprevir	–	–	R/↑ o 217 % (MaH)
sirolimus	1,9	(Gupta et al., 2007)	–
sofosbuvir/ledipasvir	–	–	R/↑ o 1670 % (German et al., 2014)
sofosbuvir/velpatasvir	– 0,09	– (Costales et al., 2021)	R/↑ o 161 % (Study GS-US-281-0115)

sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	– 0,09 –	– (Costales et al., 2021) –	R/↑ o 1788 % (MaH)
sonidegib	1,5	(MaH)	R/nekinetická studie NÚ (MaH)
sotagliflozin	21,4	(MaH)	R/↑ o 40 % (MaH)
sulfasalazin	0,46	(Lee et al., 2015)	–
sunitinib	0,64	(Lee et al., 2015)	–
tafamidis	1,16	(MaH)	–
takrolimus	6,0	(Lee et al., 2015)	–
tedizolid	51,1	–	R/↑ o 55 % (MaH)
telmisartan	0,61	(Costales et al., 2021)	–
teriflunomid	0,146	(Lee et al., 2015)	R/↑ o 58 % (Weitz et al., 2015)
tipranavir	–	–	R/↑ o 123 % (Pham et al., 2009)
trametinib	1,1	(Lee et al., 2015)	–
trifluperazin	7,56	(Lee et al., 2015)	–
vedroprevir	–	–	R/↑ o 1670 % (German et al., 2014)
venetoklax	19,6	(Weiss et al., 2016)	–
vercirnon	3,3	(Costales et al., 2021)	–
vismodegib	2,4	(Lee et al., 2015)	–

Tabulka č. 3.2.2.2.4_1

Příklady inhibitorů BCRP

Poznámka: V případě rosuvastatinu se na výsledku lékové interakce podílí též inhibice dalších transportních systémů, kterými je rosuvastatin hepatálně eliminován (OATP1B1/NTCP/MRP2/ BSEP/P-glykoprotein), obdobně sulfasalazin je transportován nejen BCRP, ale také cestou MRP2 a P-glykoproteinu.

3.2.2.2.5 Induktory BCRP

Induktorů BCRP je známo podstatně menší množství, než je tomu v případě inhibitorů. Již byl zmíněn indukční efekt venlafaxinu na BCRP. K dalším induktorům BCRP patří fenobarbital, fenytoin, apalutamid a enzalutamid. Poněkud kontroverzní postavení mezi induktory BCRP má rifampicin, který po jednorázovém podání působí jako inhibitor BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MRP2, slabě (ve vyšších koncentracích) i jako inhibitor OATP2B1 a inhibitor P-glykoproteinu (Prueksaritanont et al., 2014). Mechanismus lékové interakce rosuvastatinu s rifampicinem tak při jednorázovém podání spočívá pravděpodobně ve snížení influxního i efluxního transportu rosuvastatinu způsobeném inhibicí BCRP, OATP1B1, OATP1B3 a MRP2 (a nelze vyloučit i inhibicí OATP2B1 a inhibicí P-glykoproteinu) rifampicinem. Avšak rifampicin po opakovaném podávání působí jako induktor P-glykoproteinu a induktor MRP2 (Fromm et al., 2000; Giessmann et al., 2004), v primární kultuře lidských hepatocytů bylo prokázá-

no, že rifampicin může, v závislosti na koncentraci, indukovat i OATP1B1 a OATP1B3 (Williamson et al., 2013). Snížení plazmatických koncentrací rosuvastatinu, pozorovaná u některých pacientů v interakční studii, po opakovaném podávání rifampicinu lze vysvětlit převládající indukcí některých z výše uvedených transportérů. Zdá se, že výsledný efekt (inhibice versus indukce) je interindividuálně rozdílný, patrně vlivem odlišné genetické výbavy pacientů. *In vitro* je silným induktorem BCRP telaprevir (Weiss et al., 2014), který zvyšuje expresi BCRP 4,3krát při koncentraci 30 μ M, aniž by interagoval s pregnanovým receptorem.

Ještě silnějším induktorem BCRP *in vitro* je pak karbamazepin, který zvyšuje expresi hepatálního BCRP 3,6–5,3krát a intestinálního BCRP 1,5krát (Rodrigues et al., 2020). Pro karbamazepin jsou také dostupné výsledky studie *in vivo* u zdravých dobrovolníků (Lutz et al., 2018). Podávání karbamazepinu v dávkách 300 mg 2krát denně vedlo k poklesu plochy pod křivkou i maximálních plazmatických koncentrací rosuvastatinu o 61 %. Takový pokles lze považovat za klinicky významný. Dlužno však doplnit, že karbamazepin je současně induktor OATP1B1 a OATP1B3 (zvyšuje expresi 2krát), což je mechanismus, který se nepochybně na této lékové interakci podílí.

3.2.2.2.6 Příklady lékových interakcí na podkladě inhibice BCRP

K nejčastěji používaným substrátům BCRP v klinické praxi patří statiny: atorvastatin, fluvastatin, v ČR neregistrovaný pitavastatin a především rosuvastatin (kterým je v ČR každý den, 365 dnů v roce, léčeno více než 50 osob z tisíce).

Za nejsilnější inhibitory BCRP, které mohou v kombinaci se substráty BCRP, např. s výše uvedenými statiny, vést ke klinicky významným lékovým interakcím, je nezbytné považovat:

- a. faldaprevir,
- b. cyklosporin,
- c. sofosbuvir/ledipasvir,
- d. sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir,
- e. darolutamid,
- f. glekaprevir/pibrentasvir,
- g. ombitasvir/pibrentasvir/ritonavir,
- h. elbasvir/grazoprevir,
- i. kobicistat,
- j. regorafenib.

Souběžné podávání faldapreviru, cyklosporinu, kombinace sofosbuvir/ledipasvir a kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir s rosuvastatinem je považováno za

kontraindikované. Pro souběžné podávání darolutamidu, kombinace glekaprevir/pibrentasvir a kombinace ombitasvir/pibrentasvir/ritonavir nesmí denní dávka rosuvastatinu překročit 5 mg a při současném podávání kombinace elbasvir/grazoprevir, kobicistatu nebo regorafenib nesmí denní dávka rosuvastatinu překročit 10 mg.

Je však třeba doplnit, že řada z těchto inhibitorů současně inhibuje další transportní systém, který se výrazně uplatňuje při eliminaci statinů, včetně rosuvastatinu, a to OATP1B1. Při interpretaci důsledků lékových interakcí je proto třeba myslet na to, že transport prakticky nikdy neprobíhá za účasti jediného transportního systému.

Tyto závěry vyplývají jak z výsledků studií *in vitro*, tak zejména ze studií provedených se zdravými dobrovolníky.

Tak např. regorafenib (IC_{50} 0,0447 μ M) zvyšuje u zdravých dobrovolníků expozici rosuvastatinu o 282 % a jeho maximální plazmatické koncentrace o 355 % (245–501 % na 95% hladině spolehlivosti).

Podobně podávání grazopreviru (IC_{50} 0,15 μ M) zvyšuje u zdravých dobrovolníků expozici rosuvastatinu o 59 %, ale jeho maximální plazmatické koncentrace o 325 % (225–456 % na 90% hladině spolehlivosti). Podávání kombinace elbasvir/grazoprevir pak vede u zdravých dobrovolníků ke zvýšení expozice rosuvastatinu o 126 % a ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 449 % (329–604 % na 90% hladině spolehlivosti).

Podávání kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (velpatasvir IC_{50} 0,23 μ M, voxilaprevir IC_{50} 10 μ M) v dávkách 400/100/100 mg 1krát denně po dobu 15 dnů vede u zdravých dobrovolníků dokonce ke zvýšení expozice rosuvastatinu o 639 % a ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 1788 % (1523–2096 % na 90% hladině spolehlivosti). Zvýšení expozice inhibicí BCRP patrně není jediným mechanismem této lékové interakce, neboť velpatasvir inhibuje též OATP1B1 (IC_{50} 1,5 μ M) a OATP1B3 (IC_{50} 0,26 μ M) a silný inhibiční efekt na tyto dva transportní systémy má též voxilaprevir (IC_{50} 0,18 μ M, respektive 0,7 μ M).

Ovlivnění transportu cestou BCRP může mít vliv na biologickou dostupnost léčiv, na tkáňovou distribuci (CNS, placenta), eliminaci ledvinami nebo žlučí a na jejich sekreci do mateřského mléka. Vždy je proto třeba myslet na možnost vzniku lékové interakce na podkladě inhibice nebo méně často indukce BCRP. V případě ovlivnění intestinálního BCRP je řešení relativně jednoduché. Podat nejprve substrát BCRP a nejdříve za 2–4 hodin inhibitor, rozhodně nepostupovat obráceně.

Na základě podrobných studií provedených se substráty a inhibitory P-glykoproteinu je velmi pravděpodobné, že k nejméně závažné lékové interakci při procesu vstřebávání dojde, pokud je podán substrátu BCRP (např. rosuvastatin) a následně nejdříve v odstupu 2 hodin je pak podán inhibitor BCRP (např. chutná večeře s poctivým indickým kari nebo kombinací glekaprevir/pibrentasvir).

Pro některé novější substráty BCRP jsou doporučení držitelů rozhodnutí o registraci k opatrnosti uvedena v SPC příslušných léků, např. v případě perorálního kladribinu, brigatinibu, pazopanibu nebo venetoklaxu.

3.2.2.1.7 Odkazy na literaturu vhodnou k dalšímu studiu

Pro zájemce o hlubší studium problematiky odkazujeme na následující přehledné články týkající se problematiky transportního systému BCRP:

SAFAR, Z. et al., ABCG2/BCRP: variants, transporter interaction profile of substrates and inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; **15**(4): 313-328. DOI: 10.1080/17425255.2019.1591373

Ucelený přehled problematiky substrátů a inhibitorů BCRP s popisem způsobů testování a výběrem optimálních substrátů pro testování lékových interakcí na podkladě ovlivnění transportní aktivity BCRP.

BRACKMAN, Deanna J. a Kathleen M. GIACOMINI: Reverse Translational Research of ABCG2 (BCRP) in Human Disease and Drug Response. *Clin Pharmacol Ther* 2018; **103**(2): 233-242. DOI: 10.1002/cpt.903

Krásný přehled vztahů BCRP a různých onemocnění, včetně ovlivnění účinku a bezpečnosti léků.

YEE, S. W. et al., Influence of Transporter Polymorphisms on Drug Disposition and Response: A Perspective From the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther* 2018; **104**(5): 803-817. DOI: 10.1002/cpt.1098

Shrnutí mezinárodního konsorcia pro transportéry týkající se polymorfismů transportních systémů se zaměřením též na BCRP.

3.2.2.2.8. Literatura

ALBERMANN, Nadine et al. Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver. *Biochemical Pharmacology* [online]. 2005, **70**(6), 949-958 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.06.018. ISSN 00062952. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295205004247>

ALLRED, Alicia J. et al. Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2011, **72**(2), 321-329 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03972.x. ISSN 03065251. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2125.2011.03972.x>

AGUSTINA, Rina et al. Identification of Food-derived Isoflavone Sulfates as Inhibition Markers for Intestinal Breast Cancer Resistance Proteins. *Drug Metab Dispos* 2021 Aug 19;DMD-AR-2021-000534. [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.121.000534. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/early/2021/08/19/dmd.121.000534.long>

BACHMEIER, Corbin et al. Effect of venlafaxine and desvenlafaxine on drug efflux protein expression and biodistribution in vivo. *J Pharm Sci* 2013, **102**(10), 3838-43. [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/jps.23680. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897419/>

BIERMAN, Wouther F. et al. Protease inhibitors atazanavir, lopinavir and ritonavir are potent blockers, but poor substrates, of ABC transporters in a broad panel of ABC transporter-overexpressing cell lines. *J Antimicrob Chemother* 2010, **65**(8), 1672-1680 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1093/jac/dkq209. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jac/article/65/8/1672/743113>

BUSTI, Anthony J. et al. Effects of Atazanavir/Ritonavir or Fosamprenavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* [online]. 2008, **51**(6), 605-610 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817b5b5a. ISSN 0160-2446. Dostupné z: <http://journals.lww.com/00005344-200806000-00012>

CARO, L et al. Coadministration of HCV protease inhibitor grazoprevir with HCV NS5A inhibitor elbasvir has no effect on pravastatin but increases rosuvastatin exposure in healthy subjects. The 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy. Washington, DC. May 26-28, 2015. Abstract 17

COOPER, K. et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* [online]. 2003, **73**(4), 322-329 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0009-9236(02)17633-8. ISSN 00099236. Dostupné z: [http://doi.wiley.com/10.1016/S0009-9236\(02\)17633-8](http://doi.wiley.com/10.1016/S0009-9236(02)17633-8)

COSTALES, Chester et al. Quantitative prediction of breast cancer resistant protein mediated drug-drug interactions using physiologically-based pharmacokinetic modeling. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2021, **10**(9), 1018-1031 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/psp4.12672. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psp4.12672>

CROWE, Andrew a Cameron WRIGHT. The impact of P-glycoprotein mediated efflux on absorption of 11 sedating and less-sedating antihistamines using Caco-2 monolayers. *Xenobiotica* [online]. 2011, **42**(6), 538-549 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498254.2011.643256. ISSN 0049-8254. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2011.643256>

CSONKA, Dénes et al. Effect of Macitentan on the Pharmacokinetics of the Breast Cancer Resistance Protein Substrates, Rosuvastatin and Riociguat, in Healthy Male Subjects. *Clinical Drug Investigation* [online]. 2019, **39**(12), 1223-1232 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s40261-019-00857-7. ISSN 1173-2563. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40261-019-00857-7>

CUSTODIO, Joseph M. et al. Evaluation of the drug-drug interaction (DDI) potential between cobicistat-boosted protease inhibitors and statins. Presented at the 18th International Workshop on Clinical Pharmacology of Antiviral Therapy, Chicago, Illinois, USA, June 14-17, 2017

D'CUNHA, Ronilda et al. TKI combination therapy: strategy to enhance dasatinib uptake by inhibiting Pgp- and BCRP-mediated efflux. *Biopharm Drug Dispos* [online]. 2016, **37**(7), 397-408 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/bdd.2022. ISSN 01422782. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdd.2022>

DEGORTER, Marianne K. et al. Clinical and Pharmacogenetic Predictors of Circulating Atorvastatin and Rosuvastatin Concentrations in Routine Clinical Care. *Circulation: Cardiovascular Genetics* [online]. 2013, **6**(4), 400-408 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000099. ISSN 1942-325X. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCGENETICS.113.000099>

ELLFOLK, Maria et al. Placental transporter-mediated drug interactions and offspring congenital anomalies. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2020, **86**(5), 868-879 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.14191. ISSN 0306-5251. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcp.14191>

ELSBY, Robert et al. Solitary Inhibition of the Breast Cancer Resistance Protein Efflux Transporter Results in a Clinically Significant Drug-Drug Interaction with Rosuvastatin by Causing up to a 2-Fold Increase in Statin Exposure. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2016, **44**(3), 398-408 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.115.066795. ISSN 1521-009X. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/dmd.115.066795>

FRANCOIS, Lissa N. et al. Down-regulation of the placental BCRP/ABCG2 transporter in response to hypoxia signaling. *Placenta* [online]. 2017, **51**, 57-63 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.01.125. ISSN 01434004. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400417301388>

FROMM, Martin F. et al. The Effect of Rifampin Treatment on Intestinal Expression of Human MRP Transporters. *The American Journal of Pathology* [online]. 2000, **157**(5), 1575-1580 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64794-3. ISSN 00029440. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010647943>

GERMAN, P et al. Drug-drug interaction profile of the fixed-dose combination tablet ledipasvir/sofosbuvir. Presented at 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 7-11 November 2014, Boston, Massachusetts, USA (http://www.natap.org/2014/AASLD/AASLD_48.htm)

GIESSMANN, T. et al. CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* [online]. 2004, **75**(3), 213-222 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.clpt.2003.10.004. ISSN 00099236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2003.10.004>

GONG, Inna Y. et al. Absence of both MDR1 (ABCB1) and Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) Transporters Significantly Alters Rivaroxaban Disposition and Central Nervous System Entry. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [online]. 2013, **112**(3), 164-170 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcpt.12005. ISSN 17427835. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcpt.12005>

GUPTA, Anshul et al. Interactions of azole antifungal agents with the human breast cancer resistance protein (BCRP). *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2007, **96**(12), 3226-3235 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/jps.20963. ISSN 00223549. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354916324182>

HARVEY, R. Donald et al. Effect of multiple-dose osimertinib on the pharmacokinetics of simvastatin and rosuvastatin. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2018, **84**(12), 2877-2888 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.13753. ISSN 03065251. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13753>

HUANG, Fenglei et al. Effect of Steady-State Faldaprevir on Pharmacokinetics of Atorvastatin or Rosuvastatin in Healthy Volunteers: A Prospective Open-Label, Fixed-Sequence Crossover Study. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2017, **57**(10), 1305-1314 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/jcph.931. ISSN 00912700. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.931>

HUGUET, J. et al. No effects of pantoprazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2016, **72**(8), 925-931 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-016-2065-6. ISSN 0031-6970. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-016-2065-6>

HUTSON, J.R. et al. Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: Influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology. *Placenta* [online]. 2010, **31**(5), 351-357 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.02.010. ISSN 01434004. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400410000895>

CHEN, Liming et al. Development of precision medicine approaches based on inter-individual variability of BCRP/ABCG2. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [online]. 2019, **9**(4), 659-674 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.apsb.2019.01.007. ISSN 22113835. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211383518309158>

CHOI, Min-Koo a Im-Sook SONG. Characterization of efflux transport of the PDE5 inhibitors, vardenafil and sildenafil. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [online]. 2012, **64**(8), 1074-1083 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01498.x. ISSN 00223573. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-7158.2012.01498.x>

IQBAL, M. et al. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta* [online]. 2012, **33**(3), 137-142 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.placenta.2012.01.008. ISSN 01434004. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400412000112>

JIGOREL, Emilie et al. Differential Regulation of Sinusoidal and Canalicular Hepatic Drug Transporter Expression by Xenobiotics Activating Drug-Sensing Receptors in Primary Human Hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2006, **34**(10), 1756-1763 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.106.010033. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.106.010033>

JONES, Nicholas S. Complex DDI by Fenebrutinib and the Use of Transporter Endogenous Biomarkers to Elucidate the Mechanism of DDI. *Clin Pharmacol Ther* [online]. 2019, **107**(1), 269-277 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpt.1599. ISSN 0009-9236. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1599>

JONKER, Johan W. et al. The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk. *Nature Medicine* [online]. 2005, **11**(2), 127-129 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/nm1186. ISSN 1078-8956. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nm1186>

KAGE, Kumie et al. Dominant-negative inhibition of breast cancer resistance protein as drug efflux pump through the inhibition of S-S dependent homodimerization. *International Journal of Cancer* [online]. 2002, **97**(5), 626-630 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/ijc.10100. ISSN 0020-7136. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.10100>

KARI, F. W. et al. Active transport of nitrofurantoin across the mammary epithelium in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **280**(2): 664-668 [cit. 2021-11-30]. PMID: 9023277. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9023277/>

KARIBE, Tsuyoshi. Curcumin as an In vivo Selective Intestinal Breast Cancer Resistance Protein Inhibitor in Cynomolgus Monkeys. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2018, **46**(5), 667-679 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.117.078931. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.117.078931>

KESKITALO, J. E. et al. ABCG2 Polymorphism Markedly Affects the Pharmacokinetics of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* [online]. 2009, **86**(2), 197-203 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/clpt.2009.79. ISSN 0009-9236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2009.79>

KITAMURA, Satoshi et al. Involvement of Multiple Transporters in the Hepatobiliary Transport of Rosuvastatin. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2008, **36**(10), 2014-2023 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.108.021410. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.108.021410>

KOSLOSKI, Matthew P. et al. Translation of In vitro Transport Inhibition Studies to Clinical Drug-Drug Interactions for Glecaprevir and Pibrentasvir. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [online]. 2019, **370**(2), 278-287 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/jpet.119.256966. ISSN 0022-3565. Dostupné z: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.119.256966>

KULMATYCKI, Kenneth et al. Evaluation of a potential transporter-mediated drug interaction between rosuvastatin and pradigastat, a novel DGAT-1 inhibitor. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* [online]. 2015, **53**(05), 345-355 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.5414/CP202275. ISSN 0946-1965. Dostupné z: https://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=13160&doi=10.5414/CP202275&L=0

KUSUHARA, Hiroyuki. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2012, **166**(6), 1793-1803 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x. ISSN 00071188. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x>

LAI, Y. et al. Coproporphyrins in Plasma and Urine Can Be Appropriate Clinical Biomarkers to Recapitulate Drug-Drug Interactions Mediated by Organic Anion Transporting Polypeptide Inhibition. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [online]. 2016, **358**(3), 397-404 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/jpet.116.234914. ISSN 1521-0103. Dostupné z: <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/jpet.116.234914>

LE VEE, Marc. Down-Regulation of Organic Anion Transporter Expression in Human Hepatocytes Exposed to the Proinflammatory Cytokine Interleukin 1 β . *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2008, **36**(2), 217-222 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.016907. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.107.016907>

LE VEE, Marc. Regulation of Drug Transporter Expression in Human Hepatocytes Exposed to the Proinflammatory Cytokines Tumor Necrosis Factor- α or Interleukin-6. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2009, **37**(3), 685-693 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.108.023630. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.108.023630>

LEE, Caroline A. et al. Breast Cancer Resistance Protein (ABCG2) in Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions: Practical Recommendations for Clinical Victim and Perpetrator Drug-Drug Interaction Study Design. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2015, **43**(4), 490-509 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.114.062174. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.114.062174>

LEMPERS, Vincent J. C. et al. Inhibitory Potential of Antifungal Drugs on ATP-Binding Cassette Transporters P-Glycoprotein, MRP1 to MRP5, BCRP, and BSEP. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. 2016, **60**(6), 3372-3379 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1128/AAC.02931-15. ISSN 0066-4804. Dostupné z: <https://aac.asm.org/content/60/6/3372>

LEHTISALO, Minna et al. Febuxostat, But Not Allopurinol, Markedly Raises the Plasma Concentrations of the Breast Cancer Resistance Protein Substrate Rosuvastatin. *Clin Transl Sci* 2020; **13**: 1236-1243. [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/cts.12809. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12809>

LI, Jibin. Use of Transporter Knockdown Caco-2 Cells to Investigate the In vitro Efflux of Statin Drugs. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2011, **39**(7), 1196-1202 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.111.038075. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.111.038075>

LIN, Xuena et al. Attenuation of Intestinal Absorption by Major Efflux Transporters: Quantitative Tools and Strategies Using a Caco-2 Model. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2011, **39**(2), 265-274 [cit. 2021-11-30].

DOI: 10.1124/dmd.110.034629. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.110.034629>

LUTZ, D. Justin et al. Cytochrome P450 3A Induction Predicts P-glycoprotein Induction; Part 2: Prediction of Decreased Substrate Exposure After Rifabutin or Carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther* 2018, **104**(6), 1191-1198 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpt.1072. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1072>

MALIEPAARD, M. et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissue. *Cancer Res.* 2001; **61**(8):3458-64. [cit. 2021-11-30]. PMID: 11309308. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11309308/>

MAO, Qingcheng a Jashvant D. UNADKAT. Role of the Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) in Drug Transport—an Update. *The AAPS Journal* [online]. 2015, **17**(1), 65-82 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1208/s12248-014-9668-6. ISSN 1550-7416. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-014-9668-6>

MARTIN, P. et al. Effects of Fostamatinib on the Pharmacokinetics of Oral Contraceptive, Warfarin, and the Statins Rosuvastatin and Simvastatin: Results From Phase I Clinical Studies. *Drugs R D.* [online]. 2016, **16**(1), 93-107 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s40268-015-0120-x. ISSN 1174-5886. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s40268-015-0120-x>

MERINO, Gracia et al. Breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2006, **34**(4), 690-695 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.105.008219. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.105.008219>

NISHIMURA, Masuhiro a Shinsaku NAITO. Tissue-specific mRNA Expression Profiles of Human ATP-binding Cassette and Solute Carrier Transporter Superfamilies. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2005, **20**(6), 452-477 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2133/dmpk.20.452. ISSN 13474367. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1347436715307850>

NOGUCHI, Kohji et al. Functions of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in chemotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2009, **61**(1), 26-33 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.addr.2008.07.003. ISSN 0169409X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X08002548>

PHAM, P. A. et al. Differential Effects of Tipranavir plus Ritonavir on Atorvastatin or Rosuvastatin Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. 2009, **53**(10), 4385-4392 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1128/AAC.00449-09. ISSN 0066-4804. Dostupné z: <https://AAC.asm.org/content/53/10/4385>

POLLI, Joseph W. et al. The Role of Efflux and Uptake Transporters in [N-{3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-[(2-(methylsulfonyl)ethyl)amino]methyl]-2-furyl]-4-quinazolinamine (GW572016, Lapatinib) Disposition and Drug Interactions. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2008, **36**(4), 695-701 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.018374. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.107.018374>

PONS, G. et al. Nitrofurantoin excretion in human milk. *Dev Pharmacol Ther* 1990; **14**(3): 148-152. [cit. 2021-11-30]. PMID: 2364853. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2364853/>

PRUEKSARITANONT, Thomayant et al. Pitavastatin is a more sensitive and selective organic anion-transporting polypeptide 1B clinical probe than rosuvastatin. *British Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2014, **78**(3), 587-598 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.12377. ISSN 03065251. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.12377>

REESE, Melinda J. et al. In vitro Investigations into the Roles of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Disposition and Drug Interactions of Dolutegravir, a HIV Integrase Inhibitor. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2013, **41**(2), 353-361 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.112.048918. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.112.048918>

RENDIC, Slobodan P. Metabolism and interactions of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. *Arch Toxicol* 2021, **95**(5), 1535-1546 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00204-021-03025-z. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00204-021-03025-z>

Rodrigues, A. David, et al. Induction of Human Intestinal and Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptides: Where Is the Evidence for Its Relevance in Drug-Drug Interactions? *Drug Metab Dispos* 2020, **48**(3), 205-216 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.119.089615. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/48/3/205.long>

SIMONSON, S. Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* [online]. 2004, **76**(2), 167-177 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.03.010. ISSN 00099236. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.clpt.2004.03.010>

SPC ČR: Talzenna® (talazoparib), Pfizer, 7/2019 Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_cs.pdf

STRUMBERG, D et al. A phase 1 study to determine the effect of regorafenib on the pharmacokinetics (PK) of substrates of P-glycoprotein (P-gp; digoxin) and breast cancer resistance protein (BCRP; rosuvastatin) in patients with advanced solid tumors. Poster 474P. Presented at The European Society for Medical Oncology Congress, Copenhagen, Denmark, 7-11 October 2016 (<http://www.poster-submission.com/esmo2016/visitors/eposter/31722>)

Study GS-US-281-0115. In: FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Epclusa®, Application Number 208341Orig1s000, Gilead, 2016 Dostupné z: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/208341Orig1s000ClinPharmR.pdf

TE BRAKE, Lindsey H.M et al. Inhibitory potential of tuberculosis drugs on ATP-binding cassette drug transporters. *Tuberculosis* [online]. 2016, **96**, 150-157 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.tube.2015.08.004. ISSN 14729792. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472979215207834>

VAN DER LEE, Manon et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007; **12**(7): 1127-1132. [cit. 2021-11-30]. PMID: 18018771. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018771/>

VANLOEVEZIJN, Arnold et al. Inhibition of BCRP-mediated drug efflux by fumitremorgin-type indolyl diketopiperazines. *Bioorg Med Chem Lett* [online]. 2001, **11**(1), 29-32 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0960-894X(00)00588-6. ISSN 0960894X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960894X00005886>

VARMA, Manthana V. S. et al. Mechanism-Based Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Transporter-Enzyme Interplay in Drug Interactions and Pharmacogenetics of Glyburide. *The AAPS Journal* [online]. 2014, **16**(4), 736-748 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1208/s12248-014-9614-7. ISSN 1550-7416. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-014-9614-7>

WANG, Qing et al. Application and limitation of inhibitors in drug-transporter interactions studies. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2008, **356**(1-2), 12-18 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.12.024. ISSN 03785173. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517307010708>

WANG, Xiaodong et al. Effects of Rolapitant Administered Intravenously or Orally on the Pharmacokinetics of Digoxin (P-glycoprotein Substrate) and Sulfasalazine (Breast Cancer Resistance Protein Substrate) in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2018, **58**(2), 202-211 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/jcph.1005. ISSN 00912700. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcph.1005>

WEISS, J. Modulation of human BCRP (ABCG2) activity by anti-HIV drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [online]. 2006, **59**(2), 238-245 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1093/jac/dkl474. ISSN 0305-7453. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkl474>

WEISS, J. et al. Venetoclax (ABT-199) Might Act as a Perpetrator in Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions. *Pharmaceutics* [online]. 2016, **8**(1), 5 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/pharmaceutics8010005. ISSN 1999-4923. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1999-4923/8/1/5>

WEISS, J. Telaprevir is a substrate and moderate inhibitor of P-glycoprotein, a strong inducer of ABCG2, but not an activator of PXR in vitro. *International Journal of Antimicrobial Agents* [online]. 2014, **43**(2), 184-188 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.10.003. ISSN 09248579. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857913003609>

WEITZ, D et al. Clin Pharmacol Ther 2013; 93 (suppl. 1): S112-S113; Weitz D et al. Methods for reducing the risk of a teriflunomide and rosuvastatin interaction in multiple sclerosis patients US Patent 9,186,346 B2, November 17, 2015; assigned to Sanofi, Paris

WILLIAMSON, Beth et al. Induction of Influx and Efflux Transporters and Cytochrome P450 3A4 in Primary Human Hepatocytes by Rifampin, Rifabutin, and Rifapentine. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [online]. 2013, **57**(12), 6366-6369 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1128/AAC.01124-13. ISSN 0066-4804. Dostupné z: <https://aac.asm.org/content/57/12/6366>

WOODWARD, O. M. et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 2009, **106**(25), 10338-10342 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1073/pnas.0901249106. ISSN 0027-8424. Dostupné z: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0901249106>

XIA, Cindy Q. et al. Interactions of Cyclosporin A with Breast Cancer Resistance Protein. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2007, **35**(4), 576-582 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.106.011866. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.106.011866>

XIAO, Guangqing et al. Cerebrospinal Fluid Can Be Used as a Surrogate to Assess Brain Exposures of Breast Cancer Resistance Protein and P-Glycoprotein Substrates. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2012, **40**(4), 779-787 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.111.043703. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.111.043703>

XIAO, Yongling et al. A 96-Well Efflux Assay To Identify ABCG2 Substrates Using a Stably Transfected MDCK II Cell Line. *Molecular Pharmaceutics* [online]. 2006, **3**(1), 45-54 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1021/mp050088t. ISSN 1543-8384. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp050088t>

YANG, Ke et al. Alectinib (CH5424802) antagonizes ABCB1- and ABCG2-mediated multidrug resistance in vitro, in vivo and ex vivo. *Exp Mol Med* [online]. 2017, **49**(3), e303-e303 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/emm.2016.168. ISSN 2092-6413. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/emm2016168>

YUAN, Jianhui et al. Role of BCRP as a biomarker for predicting resistance to 5-fluorouracil in breast cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* [online]. 2009, **63**(6), 1103-1110 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00280-008-0838-z. ISSN 0344-5704. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00280-008-0838-z>

ZHANG, Donglu et al. Investigating the Enteroenteric Recirculation of Apixaban, a Factor Xa Inhibitor: Administration of Activated Charcoal to Bile Duct-Cannulated Rats and Dogs Receiving an Intravenous Dose and Use of Drug Transporter Knockout Rats. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2013, **41**(4), 906-915 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.112.050575. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.112.050575>

ZHANG, Yi et al. BCRP Transports Dipyridamole and is Inhibited by Calcium Channel Blockers. *Pharmaceutical Research* [online]. 2005, **22**(12), 2023-2034 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s11095-005-8384-4. ISSN 0724-8741. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-005-8384-4>

ZHOU, Lin et al. The Effect of Breast Cancer Resistance Protein and P-Glycoprotein on the Brain Penetration of Flavopiridol, Imatinib Mesylate (Gleevec), Prazosin, and 2-Methoxy-3-(4-(2-(5-methyl-2-phenyloxazol-4-yl)ethoxy)phenyl)propanoic Acid (PF-407288) in Mice. *Drug Metabolism and Disposition* [online]. 2009, **37**(5), 946-955 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.108.024489. ISSN 0090-9556. Dostupné z: <http://dmd.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/dmd.108.024489>

ZURTH, Christian. Drug–Drug Interaction Potential of Darolutamide: In vitro and Clinical Studies. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [online]. 2019, **44**(6), 747-759 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s13318-019-00577-5. ISSN 0378-7966. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s13318-019-00577-5>