

# **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 fotokopíí, 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](mailto: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](http://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

## 8. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ZÁVAŽNOST FARMAKOKINETICKÝCH LÉKOVÝCH INTERAKCÍ

8.1. Genetický polymorfismus

8.2. Terapeutická šíře léku

8.3. Cesta podání léku

**8.4. Citlivost léku jako substrátu ke změnám způsobeným inhibicí či indukci**

8.4.1. Úvodní informace

8.4.2. Substráty s převahou biotransformace na jediném isoenzymu cytochromu P-450

8.4.3. Substráty dvou nebo více isoenzymů cytochromu P-450

8.4.4. Substráty s převahou transportu na jediném transportním systému

8.4.5. Substráty dvou nebo více transportních systémů

8.4.6. Literatura

8.5. Účinnost inhibitoru nebo induktoru

8.6. Dávka inhibitoru nebo induktoru

8.7. Délka podávání inhibitoru nebo induktoru

## 8.4 Citlivost léku jako substrátu ke změnám způsobeným inhibicí či indukci

### 8.4.1 Úvodní informace

Citlivost substrátu příslušného enzymu nebo transportnímu systému je zcela zásadním faktorem, který ovlivňuje závažnost lékové interakce. Inhibitor enzymu, např. ketokonazol, jako vskutku silný inhibitor CYP3A4, zvýší plochu pod křivkou citlivého substrátu CYP3A4 midazolamu o 1 490 % (Olkkola et al., 1994), středně silný inhibitor CYP3A4 (např. diltiazem) zvýší plochu pod křivkou midazolamu o 275 % (Backman et al., 1994) a slabý inhibitor (např. cimetidin) zvýší plochu pod křivkou midazolamu o 26 % (Klotz et al., 1985). Velikost změny plochy pod křivkou midazolamu (citlivého substrátu) odpovídá definici síly inhibitorů (v tomto případě CYP3A4). V případě významně méně citlivého substrátu CYP3A4 jako je např. zolpidem (porovnání hodnot  $K_m$  v tabulka č. 8.4.1\_1) vede souběžné podávání ketokonazolu ke zvýšení plochy pod křivkou o 67 % (Greenblatt et al., 1998), podávání středně silného inhibitoru CYP3A4 ciprofloxacinu zvyšuje plochu pod křivkou o 46 % (Vlase et al., 2011) a podávání slabého inhibitoru CYP3A4 cimetidinu vede ke zvýšení plochy pod křivkou o 30 % (Hulhoven et al., 1988).

Jaké jsou důvody rozdílné citlivosti substrátů midazolamu a zolpidemu k CYP3A4? Jedním z nich je již výše uvedený rozdíl v hodnotách  $K_m$  uvedený v tabulce č. 8.4.1\_1.  $K_m$  je konstanta Michaelis-Mentenové, která je rovna koncentraci substrátu, při níž je dosaženo poloviny mezní rychlosti metabolizace substrátu na příslušném enzymu. Je tedy jisté rozdíl, je-li hodnota  $K_m$  3,8–12  $\mu\text{M}$  (jako je tomu v případě midazolamu), nebo zda činí-li 292–403  $\mu\text{M}$  (jako je tomu v případě zolpidemu), neboť čím je hodnota  $K_m$  nižší, tím vyšší je afinita enzymu k danému substrátu. Druhým důvodem je pak podíl léku, který se na příslušném enzymu biotransformuje. Midazolam je substrát CYP3A4 a CYP3A5 (celkem se těmito cestami biotransformace metabolizuje > 90 %), zatímco zolpidem je substrát CYP3A4, CYP2C9, CYP2D19, CYP2D6 a CYP1A2 (von Moltke et al., 1999), přičemž cestou CYP3A4 se metabolizuje pouze kolem 40–50 % podané dávky zolpidemu. Ketokonazol je silný inhibitor CYP3A4 a CYP3A5, avšak neinhibuje CYP2C9, CYP2D19, CYP2D6 a CYP1A2. V případě midazolamu je tak metabolizace působením ketokonazolu zcela zablokována, zatímco v případě zolpidemu může ketokonazol ovlivnit metabolizaci cca poloviny množství léčiva a navíc alternativní cesty metabolizace zolpidemu CYP2C9, CYP2D19, CYP2D6 a CYP1A2 mohou díky „volné kapacitě enzymu“ převzít část metabolizace, která by jinak probíhala cestou CYP3A4.

	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	podíl CYP3A4 a CYP3A5 na biotransformaci	zdroj
midazolam	3,8–12	90–100 %	(Ghosal et al., 1996; Andrews et al., 2002; Tseng et al., 2014)
zolpidem	292–403	40–50 %	(Ohno et al., 2007; von Moltke et al., 1999)

**Tabulka č. 8.4.1\_1.**

Citlivost substrátů midazolam a zolpidem vůči CYP3A4

Jako další příklad může posloužit amitriptylin, který je substrátem nejméně sedmi isoenzymů cytochromu P450, z malé části podléhá také přímé N-glukuronidaci, katalyzované UDP-glukuronosyltransferázami UGT1A3 a UGT1A4 (Breyer-Pfaff, 2004). Hlavní cestou biotransformace amitriptylinu však je N-demethylace na aktivní metabolit nortriptylin, probíhající cestou CYP2C19 a CYP1A2 (Ghahramani et al., 1997), částečně též cestou CYP2C8 a CYP2C9, při vyšších koncentracích amitriptylinu jsou jeho N-demethylaci schopny katalyzovat i isoenzymy CYP3A4, CYP2D6 a CYP2B6 (Venkatakrisnan et al., 2001). Jak amitriptylin, tak jeho metabolit nortriptylin podléhají hydroxylaci na tricyklickém skeletu, hydroxylační reakce amitriptylinu a jeho aktivního metabolitu nortriptylinu jsou katalyzovány převážně isoenzymem CYP2D6 (Breyer-Pfaff et al., 1992) nebo (Olesen a Linnet, 1997), zčásti též CYP3A4. Vedle toho se amitriptylin z malé části přímo oxiduje flavin monooxygenázou 3 (FMO3) na amitriptylin-N-oxid (Wagmann et al., 2016). Pro značnou část léků

(na začátku roku 2020 to bylo celkem 683 léků) lze nalézt podrobné informace o jejich metabolismu na <https://www.pharmgkb.org/>, což je informační zdroj financovaný agenturou Ministerstva zdravotnictví USA National Institutes of Health (NIH), jehož cílem je poskytovat informace o vlivu genetického polymorfismu na účinnost a bezpečnost léčiv. Schéma biotransformace a transportu amitriptylinu a jeho metabolitů je konkrétně uvedeno na <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166163647>. V případě amitriptylinu není jeho afinita k žádnému z enzymů zásadně převažující a není tak určující pro případné lékové interakce, i když dva z těchto enzymů (CYP2C19 a CYP2D6) patrně hrají při jeho metabolizaci významnější roli.

Zcela odlišná je situace v případě např. simvastatinu, lovastatinu a řady dalších léčiv. Téměř ze 100 % jsou tato léčiva biotransformována cestou CYP3A4 (Ohno et al., 2007). Vysokou hodnotu podílu CYP3A4 na biotransformaci mají dále kalciové blokátory dihydropyridinového typu (79–96 %), triazolam (93 %), ale také dronedaron (95 %), buspiron (99 %) a již zmíněné lovastatin (100 %) a simvastatin (97 %) (Loue a Tod, 2014).

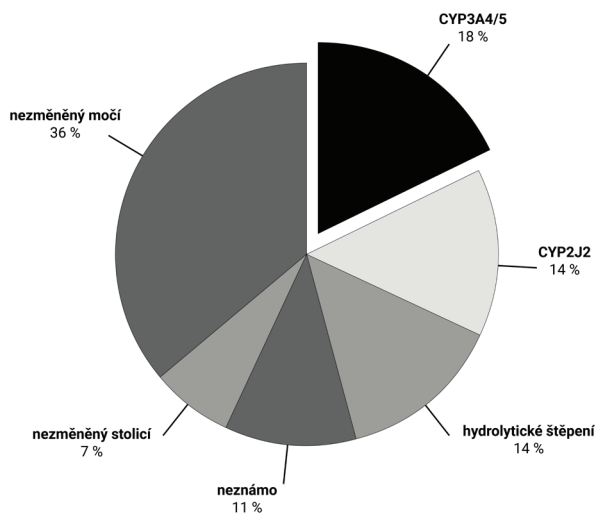
Na druhou stranu řada substrátů CYP3A4 má jen nízkou hodnotu podílu CYP3A4 na biotransformaci. Příkladem může být zolpidem (40–50 %), klarithromycin (35 %) imatinib (28 %) nebo amitriptylin (20–30 %) (Ohno et al., 2007).

Dalším příkladem málo až středně citlivého substrátu je perorální antikoagulans rivaroxaban, jehož držitel rozhodnutí o registraci v SPC (SPC Xarelto®) uvádí: „Současné podávání rivaroxabanu s ketokonazolem (400 mg jednou denně) nebo ritonavirem (600 mg dvakrát denně) vedlo k 2,6 resp. 2,5násobnému nárůstu střední hodnoty AUC rivaroxabanu a 1,7, resp. 1,6násobnému, nárůstu jeho střední hodnoty  $C_{max}$ , s významným zesílením farmakodynamických účinků, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení. Proto se použití přípravku Xarelto nedoporučuje u pacientů užívajících současně a systémově azolová antimykotika, jako je ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol, nebo inhibitory proteáz HIV. Tyto léčivé látky jsou silnými inhibitory obou systémů CYP3A4 a současně P-gp.

*Léčivé látky silně inhibující pouze jednu z metabolických cest eliminace rivaroxabanu (buď CYP3A4, nebo P-gp) podle všeho zvyšují plazmatické koncentrace rivaroxabanu méně. Například klaritromycin (500 mg dvakrát denně), který je považován za silného inhibitora CYP3A4 a středně silného inhibitora P-gp, způsobuje 1,5násobný nárůst středních hodnot AUC rivaroxabanu a 1,4násobný nárůst  $C_{max}$ . Tento nárůst není považován za klinicky relevantní.“*

Pomineme-li nepřesnosti, že se nejedná o střední hodnoty, ale medián AUC a  $c_{max}$  a skutečnost, že transport rivaroxabanu efluxním transportním systémem P-glykoproteinu nelze označit za metabolickou cestu eliminace (neboť se jedná o transport a tento proces probíhá již ve fázi vstřebávání enterocytem), musí být zřejmé, že samotná inhibice CYP3A4 vede k rozsáhlým změnám farmakokinetických vlastností rivaroxabanu. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že rivaroxaban, jako perorální antikoagulans, je lék s úzkým terapeutickým oknem, a tak i relativně malé změny jeho expozice mohou vést ke klinicky významným lékovým interakcím.

Rivaroxaban však není pouze substrát CYP3A4 a P-glykoproteinu. Rivaroxaban je dále substrát CYP2J2, hydroláz a některých dalších enzymů, osud části podané dávky rivaroxabanu dokonce dosud není znám. Podíl CYP3A4 na biotransformaci rivaroxabanu činí podle SPC léčivého přípravku Xarelto® pouze 28 %. Podle výzkumníků společnosti Bayer (Mueck et al., 2013) to je však pouze 18 %, dalších 14 % je biotransformováno cestou CYP2J2, přibližně 14 % se biotransformuje hydrolytickým štěpením a téměř polovina léčiva (43 %) se vylučuje z organismu v nezměněné formě, a to buď močí (36 %) nebo žlučí (7 %). To vysvětluje, že silný inhibitor CYP3A4 ketokonazol v dávkách 200 mg denně zvyšuje plochu pod křivkou rivaroxabanu o 82 % (Mueck et al., 2013), ketokonazol v dávkách 400 mg denně pak o 158 % (Mueck et al., 2013) a silný inhibitor CYP3A4 klarithromycin v dávkách 500 mg 2krát denně „pouze“ o 54 % (Mueck et al., 2013) až 92 % (Gouin-Thibault et al., 2017). Přitom jak ketokonazol, tak i klarithromycin neinhibují jen CYP3A4, ale také transportní systém P-glykoproteinu (jsou středně silnými inhibitory), jehož je rivaroxaban substrátem.



Obrázek č. 8.4.1\_1

Podíl jednotlivých cest metabolizace na biotransformaci rivaroxabanu (Mueck et al., 2013)

Abychom doložili, že informace o lécích „stárnou“, doplňujeme, že podle posledních informací (Zhao et al., 2021) je rivaroxaban především substrát CYP2J2 ( $K_m$  19,37  $\mu\text{M}$ ), zatímco ostatní metabolické cesty, CYP3A4 ( $K_m$  46,98  $\mu\text{M}$ ), CYP2D6 ( $K_m$  98,78  $\mu\text{M}$ ) a CYP4F3 ( $K_m$  75,19  $\mu\text{M}$ ), mají minoritní podíl na biotransformaci rivaroxabanu. Ještě relativně nedávno se tak mělo za to (Mueck et al., 2013), že hlavním isoenzymem cytochromu P-450, který se podílí na biotransformaci rivaroxabanu, aktuálně se ukazuje, že tímto enzymem je spíše CYP2J2 (Zhao et al., 2021).



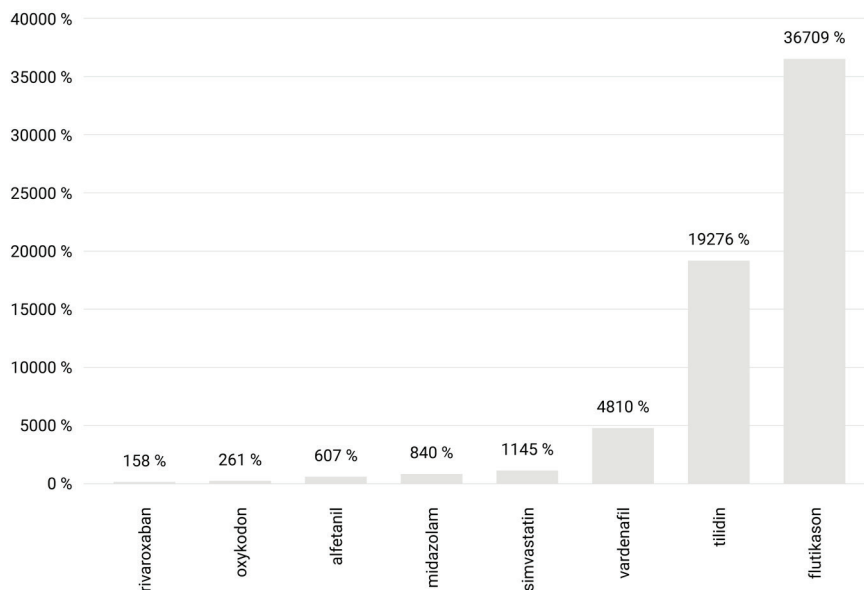
Informace o podílu jednotlivých isoenzymů cytochromu P-450 nejsou běžně dostupné. V případě nových léčiv je obvykle možné je získat z webových stránek amerického Food and Drug Administration ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)), kde se ve vyhledávací léčivých přípravků (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>) uvede název přípravku (nebo účinné látky) a následně se po otevření „*Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews*“ klikne na „Reviews“ a zde se obvykle nachází dokument „*Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s)*“ (u léku registrovaných cca do začátku roku 2018) nebo „*Multi-Discipline Review/Summary, Clinical, Non-Clinical*“ (u léků registrovaných přibližně od poloviny roku 2018), ve kterých lze najít podrobné informace o způsobu biotransformace či transportu léku. V případě cytochromu P-450 jsme se snažili tyto informace zjistit a uvést v jednotlivých kapitolách pojednávajících o konkrétních typech cytochromu P-450 (viz kapitoly č. 3.1.1.1 až 3.1.1.9) v podkapitolách substráty.

### 8.4.2 Substráty s převahou biotransformace na jediném isoenzymu cytochromu P-450

Léky, které jsou substráty jediného enzymu cytochromu P-450 jsou téměř vždy citlivými substráty tohoto enzymu, pokud se v organismu extenzivně biotransformují.

U těchto citlivých substrátů zvyšují silné inhibitory, např. ketokonazol v dávkách 400 mg plochu pod křivkou velmi významně, např. simvastatinu o 1 145 % (Chung et al., 2006) nebo dronedaronu dokonce o 3 490 % (Klieber et al., 2014). Jiný silný inhibitor CYP3A4 vorikonazol zvyšuje plochu pod křivkou citlivého substrátu CYP3A4 tilidinu o 19 276 % (Grün et al., 2009).

Nejsilnější inhibitor CYP3A4 ritonavir dokonce podávaný v nízkých dávkách 100 mg 2krát denně vedl ke zvýšení plochy pod křivkou nazálně aplikovaného flutikason-propionátu o obtížně uvěřitelných 36 709 % (Study FNM10004). Podobně podávání silného inhibitoru CYP1A2 fluvoxaminu vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou citlivého substrátu CYP1A2 ramelteonu o 18 887 % (Study TAK 01-01-TL-375-008) (pro korektnost doplňujeme, že ramelteon je z části metabolizován cestou CYP2C19 a fluvoxamin je jeho silný inhibitor). Konečně ritonavir také zvyšuje expozici vardeنافilu o 4 810 % (Study 100512, 2003), přičemž současně prodlužuje jeho biologický poločas z 2,6 hodiny na 26 hodin.



Obrázek č. 8.1.2\_1

Rozdíly ve změnách plochy pod křivkou způsobené podáváním ketokonazolu nebo ritonaviru (silné inhibitory CYP3A4) různě citlivým substrátům CYP3A4

Míra podílu biotransformace cestou CYP3A4 (citlivost substrátu CYP3A4) je tak jedním z nejdůležitějších faktorů určujících závažnost farmakokinetických lékových interakcí těchto léčiv na podkladě inhibice nebo indukce CYP3A4. Zcela analogicky to platí pro všechny ostatní enzymy a transportní systémy.

	citlivé substráty	středně citlivé substráty
<b>CYP3A</b>	abemaciklib, akalabrutinib, alfentanil, avanafil, bedaquilin, bosutinib, budesonid, buspiron, darifenacin, darunavir, dasatinib, domperidon, dronedaron, ebastin, eletriptan, eplerenon, ergotamin, everolimus, felodipin, flutikason-propionát, ibrutinib, ivabradin, kariprazin, lerkanidipin, lomitapid, lovastatin, lurasidon, midazolam, naloxegol, nisoldipin, pimoqid, quetiapin, ranolazin, salmeterol, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, takrolimus, temsirolimus, tikagrelor, tipranavir, triazolam, ubrogepant, vardenafil	alprazolam, amitriptylin, aprepitant, atorvastatin, axitinib, bosentan, brexpiprazol, brigatinib, ceritinib, eliglustat, enkorafenib, erlotinib, fentanyl, fesoterodin, hydroxyzin, imatinib, kabazitaxel, kaboantinib, kobimetinib, kolchicin, krizotinib, lapatinib, lemborexant, naldemedin, nilotinib, palbociklib, pazopanib, pimoqid, ponatinib, regorafenib, ribociklib, rilpivirin, rivaroxaban, rupatadin, ruxolitinib, sertindol, silodosin, solifenacin, sonidegib, sunitinib, tadalafil, tolterodin, trabedektin, venetoklax, vinflunin, zopiklon, zolpidem

Tabulka č. 8.4.2\_1

Příklady citlivých a středně citlivých substrátů CYP3A4, inspirováno FDA (FDA Drug Development and Drug Interactions) a doplněno, výslovně upozorňujeme, že uvedený výčet není ani zdaleka vyčerpávající

Kombinace středně citlivých a citlivých substrátů CYP3A4 s inhibitory CYP3A4 vede obvykle ke klinicky závažným lékovým interakcím, které jsou důvodem pro kontraindikaci takových kombinací nebo nedoporučení současného podávání.

	doporučení držitele rozhodnutí o registraci při souběžném podávání		
	slabých inhibitorů CYP3A4	středně silných inhibitorů CYP3A4	silných inhibitorů CYP3A4
abemaciklib	–	opatrnost	vyvarovat se snížit dávku na 2krát denně 100 mg
alfentanil	–	–	zvážit úpravu dávky
alprazolam	–	zvážit úpravu dávky	zvážit úpravu dávky
akalabrutinib	–	opatrnost	vyhnout se
avanafil	–	nejvýše 100 mg za 48 hodin	kontraindikace
bedaquilin	–	vyvarovat se	vyvarovat se
bosentan	–	–	nedoporučeno
brexpiprazol	–	–	snížit dávky o 50 %
bosutinib	–	vyvarovat se	vyvarovat se
brigatinib	–	–	vyhnout se nebo snížit dávky o 50 %
budesonid	–	–	vyvarovat se
buspiron	–	nedoporučeno	nedoporučeno
ceritinib	–	–	vyhnout se nebo snížit dávky o 33 %
darifenacin	–	zahajovací dávka 7,5 mg	kontraindikace
dasatinib	–	–	nedoporučeno
dihydroergotamin	opatrnost	zvýšená opatrnost	kontraindikace
domperidon	–	nedoporučeno	kontraindikace
dronedaron	–	opatrnost	kontraindikace
ebastin	–	opatrnost	kontraindikace
eletriptan	–	–	neužívat současně
eliglustat	–	opatrnost	kontraindikace u IM a PM CYP2D6, u ostatních opatrnost
enkorafenib	–	opatrnost	vyvarovat se
eplerenon	nejvyšší dávka 25 mg	nejvyšší dávka 25 mg	kontraindikace
ergotamin	opatrnost	zvýšená opatrnost	kontraindikace
erlotinib	–	–	zvážit úpravu dávky
everolimus (L04AA18)	–	opatrnost a monitorování hladin everolimu	nedoporučeno (však např. MaH ketokonazolu: kontraindikace)
everolimus (L01XE10)	–	zvážit snížení dávky na 2,5–5 mg	nedoporučeno (však např. MaH ketokonazolu: kontraindikace)

felodipin	–	zvážit úpravu dávky	vyločit
fentanyl (bukálně, nazálně, sublinguálně)	–	opatrnost	opatrnost
fentanyl (transdermálně)	–	–	opatrnost
fesoterodin	–	–	kontraindikace, je-li středně těžká až těžká porucha funkce ledvin nebo jater, jinak nejvýše 4 mg
flutikason- propionát	–	–	ritonavir kontraindikace ostatní: opatrnost
hydroxyzin	–	–	opatrnost
ibrutinib	opatrnost	snížit dávku na 280 mg	snížit dávku na 140 mg
ivabradin	–	opatrnost *)	kontraindikace
kabazitaxel	–	–	vyvarovat se
kabozantinib	–	–	vyhnout se
kariprazin	–	kontraindikace	kontraindikace
kobimetinib	–	–	vyvarovat se
krizotinib	–	opatrnost	vyhnout se
lapatinib	–	opatrnost	vyhnout se
lemborexant	–	opatrnost	vyhnout se
lerkanidipin	–	opatrnost	kontraindikace
lomitapid	odstup 12 hodin	kontraindikace	kontraindikace
lovastatin	–	–	kontraindikace
lurasidon	–	opatrnost	kontraindikace
midazolam	–	opatrnost	kontraindikace **)
naldemedin	–	opatrnost	vyhnout se
naloxegol	–	zahajovací dávka 12,5 mg, maximálně 25 mg	kontraindikace
neratinib	–	kontraindikace s flukonazolem, diltiazemem a verapamilem	vyvarovat se
nilotinib	–	nemají být podávány	nemají být podávány
nisoldipin	–	zvážit úpravu dávky	kontraindikace
olaparib	–	snížit dávku na 200 mg 2krát denně	snížit dávku na 150 mg 2krát denně
palbociklib	–	–	vyvarovat se
pazopanib	–	–	nemá být podáván
pimozid	–	zvýšená opatrnost	kontraindikace
ponatinib	–	–	zahajovací dávka 30 mg
quetiapin	–	opatrnost	kontraindikace
ranolazin	–	opatrná titrace dávek	kontraindikace
regorafenib	–	–	vyhnout se
ribociklib	–	opatrnost	vyvarovat se

rivaroxaban	–	–	nedoporučuje se
rupatadin	–	opatrnost	vyhnout se
ruxolitinib	–	–	snížit dávku na polovinu
salmeterol	–	–	vyvarovat se
sertindol	–	kontraindikace pro diltiazem a verapamil	kontraindikace
sildenafil	–	opatrnost	nejvýše 25 mg za 48 hodin či kontraindikace
silodosin	–	–	nedoporučuje se
simvastatin	redukce dávky ***)	redukce dávky	kontraindikace
sirolimus	–	opatrnost	nedoporučuje se
solifenacin	–	–	nepřekračovat dávku 5 mg denně, při těžké poruše funkce ledvin nebo středně těžké poruše jater kontraindikace
sonidegib	–	–	snížit dávku na 200 mg obden
sunitinib	–	–	vyhnout se, nelze-li snížit dávky na 25–37,5 mg denně
tadalafil	–	–	nedoporučuje se (pouze v indikaci plicní hypertenze)
takrolimus	–	opatrnost	opatrnost
temsirolimus	–	zvýšená opatrnost	je třeba vyloučit
tikagrelor	–	–	kontraindikace
tolterodin	–	–	nedoporučuje se
trabedektin	–	–	nedoporučuje se
triazolam	–	opatrnost	kontraindikace
ubrogepant	–	snížit dávku na 50 mg 1krát denně	kontraindikace
vardenafil	–	zvážit úpravu dávky	kontraindikace pro itraconazol, ketokonazol, ritonavir a indinavir *****)
venetoklax	–	–	kontraindikace při zahájení podávání a při titraci dávky, jinak snížit dávky o 75 %
vinflunin	–	–	vyhnout se

Tabulka č. 8.4.2\_2

Příklady doporučení držitelů rozhodnutí o registraci týkající se interakcí substrátů s různě silnými inhibitory CYP3A4 (výčet substrátů CYP3A4 nelze považovat za zcela vyčerpávající)

**Vysvětlivky:** \*Obecně uváděna opatrnost pro diltiazem a verapamil platí kontraindikace. \*\*Platí pouze pro pevné perorální léčivé formy. \*\*\*Redukce dávky platí ze slabých inhibitorů CYP3A4 pouze pro amlodipin.

\*\*\*\*Kontraindikace pro itraconazol a ketokonazol platí pouze u mužů starších 75 let.

Co znamená opatrnost lékaře, jsme se pokusili vysvětlit v úvodu kapitoly 8. Faktory ovlivňující význam farmakokinetických lékových interakcí. Rozhodně nelze nabádání držitele rozhodnutí o registraci k opatrnosti bagatelizovat nebo dokonce, jak sami autoři této publikace opakovaně slyšeli z úst klinických lékařů, považovat za předem splněné, neboť lékaři často tvrdí, že „*při preskripci léků jsou vždy opatrní...*“.

V případě vysoce citlivých substrátů CYP3A4 dochází při lékových interakcích na podkladě inhibice CYP3A4 k částečnému smazávání rozdílů ve zvýšení expozice substrátu mezi silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4. Stejně tak časově závislé středně silné inhibitory CYP3A4 mohou vést ke klinicky významným lékovým interakcím právě s vysoce citlivými substráty.

Např. pro současném podávání simvastatinu a erythromycinu (středně silný inhibitor CYP3A4) vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou simvastatinu o 520 % (Kantola et al., 1998). Další středně silné inhibitory CYP3A4 diltiazem a verapamil zvýšily plochu pod křivkou simvastatinu o 382 % (Mousa et al., 2000), respektive o 322 % (Jacobson et al., 2004). U takových citlivých substrátů CYP3A4 jako je simvastatin, tak představují klinicky významné riziko lékových interakcí nejen silné inhibitory CYP3A4, ale též středně silné inhibitory CYP3A4 a u vnímavých pacientů to mohou být i slabé inhibitory CYP3A4. V případě některých slabých inhibitorů držitelé rozhodnutí o registraci některých statinů dokonce uvádějí nutnost případné redukce dávky statinů (při podávání amlodipinu nesmí přesáhnout denní dávka simvastatinu 40 mg, v případě podávání tikagreloru nesmí přesáhnout denní dávka simvastatinu ani lovastatinu 40 mg).

Podobně jako v případě substrátů CYP3A4 a jejich citlivosti, lze na základě znalostí o citlivosti substrátů k jiným typům cytochromu P-450 usuzovat na závažnost klinických změn v případě farmakokinetických lékových interakcí na podkladě inhibice nebo indukce.

Velmi citlivými substráty CYP2D6 jsou desipramin a dextromethorfan. Vzhledem k tomu, že stanovení koncentrací dextromethorfanu i jeho metabolitů v tělních tekutinách (a v moči) je nenáročné, je toto léčivo používáno jako standardní substrát CYP2D6 ve studiích lékových interakcí, ale také jako lék k určení fenotypu pacienta. Obdobně je tomu v případě kofeinu (citlivý substrát CYP1A2), bupropionu (citlivý substrát CYP2B6), repaglinidu (citlivý substrát CYP2C8), omeprazolu (citlivý substrát CYP2C19) a chlorzoxazonu (citlivý substrát CYP2E1). Všechny tyto léky se proto používají jako standardní substráty příslušných isoenzymů cytochromu P-450 ve studiích lékových interakcí.

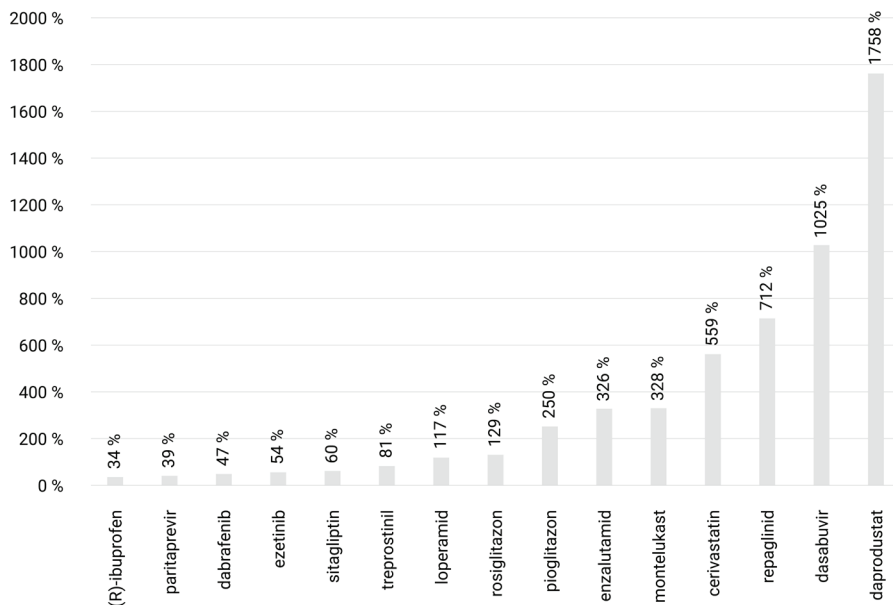
	citlivé substráty	středně citlivé substráty
CYP2D6	atomoxetin, azelastin, cinarizin, desipramin, dextromethorfan, difenhydramin, mexiletin, nebivolol, nortriptylin, perfenazin, timolol, tolterodin, venlafaxin, vernakalant	amitriptylin, darifenacin, duloxetin, eliglustat, enkainid, fesoterodin, flunarizin, fluoxetin, fluvoxamin, hydrokodon, chlorfenamin, imipramin, karvedilol, maprotilin, metoprolol, palonosetron, paroxetin, pitolisnat, propafenon, propranolol, rukaparib, sertindol, tamoxifen, tetrabenazin, thioridazin, tolterodin, tramadol, trimipramin, tropisetron, zuklopenthixol
CYP1A2	agomelatin, alosetron, fenacetin, kofein, melatonin, ramelteon, riluzol, teofyllin, tizanidin	aminofenazon, anagrelid, asenapin, duloxetin, chlorpromazin, klozapin, leflunomid, olanzapin, pirfenidon, propranolol, ramosetron, ropinirol, ropivakain, takrin, tasimelton, thioridazin, zolmitriptan
CYP2B6	bupropion	arthemeter, cyklofosfamid, efavirenz, ifosfamid, ketamin, pethidin, prasugrel, selegilin, tiklopidin, thiotepa
CYP2C8	amodiaquin, cerivastatin, daprodustat, dasabuvir, desloratadin, enzalutamid, montelukast, repaglinid	amiodaron, apalutamid, cisaprid, fluoxetin, chlorochin, ibuprofen, imatinib, isotretinoin, loperamid, paklitaxel, paritaprevir, pioglitazon, rosiglitazon, selexipag, trestoninil, troglitazon, zopiklon
CYP2C9	celecoxib, etodolak, glimepirid, mestranol, siponimod, tolbutamid	acenokumarol, azilsartan, dapson, desogestrel, fenytoin, flurbiprofen, fluvastatin, gliklazid, glipizid, ibuprofen, irbesartan, kyselina valproová, lornoxikam, naproxen, nateglinid, piroxikam, sulfamethoxazol, torsemid, warfarin
CYP2C19	karisoprodol, mefenytoin, proguanil	citalopram, diazepam, doxepin, escitalopram, esomeprazol, fluoxetin, gliklazid, klomipramin, klopidogrel, lansoprazol, nelfinavir, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, sertralin, trimipramin, vorikonazol

**Tabulka č. 8.4.2\_3**

Příklady citlivých a středně citlivých substrátů některých isoenzymů cytochromu P-450, inspirováno FDA (FDA Drug Development and Drug Interactions) a doplněno, výslovně upozorňujeme, že uvedený výčet není ani zdaleka vyčerpávající

Dobrým příkladem citlivého substrátu CYP2C8 je repaglinid. Současné podávání repaglinidu se silným inhibítorem CYP2C8 klopidogrelem vede ke zvýšení plochy

pod křivkou repaglinidu o 408 % (v případě podání nasycovací dávky klopidogrelu ve výši 300 mg), respektive o 153 % (v případě podávání udržovací dávky klopidogrelu ve výši 75 mg) (Tornio et al., 2014). Další silný inhibitor CYP2C8 gemfibrozil (v ČR ani v SR již není registrován) zvýšil při současném podávání s repaglinidem jeho plochu pod křivkou o 712 % (Niemi et al., 2003). Dlužno však dodat, že gemfibrozil je na rozdíl od klopidogrelu nejen inhibitor CYP2C8, ale též OATP1B1 a OATP1B3, jejichž substrátem repaglinid je. Inhibice OATP1B1 a OATP1B3 se tak nepochybně spolupodílí na závažnosti lékové interakce repaglinid-gemfibrozil. Repaglinid je citlivým substrátem CYP2C8, ale současně je slabým až středně citlivým substrátem CYP3A4. V případě, že byl repaglinid podán zdravým dobrovolníkům, kteří užívali kombinaci gemfibrozilu s itrakonazolem (silný inhibitor CYP3A4) došlo ke zvýšení plochy pod křivkou repaglinidu dokonce o 1 839 % (Niemi et al., 2003). Důvodem byla blokáda obou hlavních metabolických cest repaglinidu, taková léková interakce může pro pacienta znamenat reálné ohrožení. Duální blokáda představuje příklad „synergie“ v lékových interakcích, neboť samotný itrakonazol zvyšuje expozici repaglinidu průměrně o 41 %, samotný gemfibrozil o 712 % a jejich kombinace o 1 839 %. Je naprosto evidentní, že v tomto i v obdobných případech nepostačí pouhé „vyhledání“ jednotlivých lékových interakcí (repaglinid-itrakonazol a repaglinid-gemfibrozil) v některé z databází k definitivnímu zhodnocení celkové závažnosti podávání takové trojkombinace (repaglinid-itrakonazol-gemfibrozil).



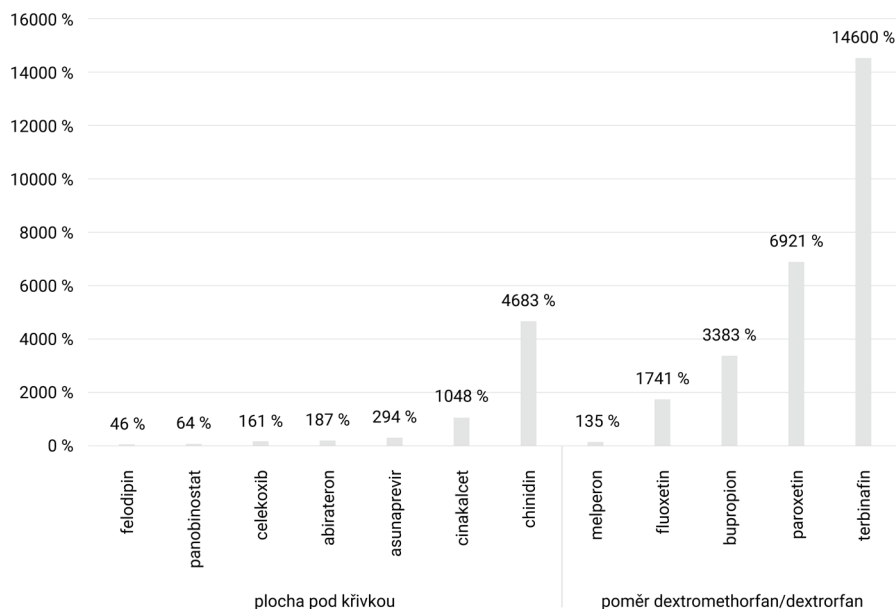
**Obrázek č. 8.1.2\_2**

Porovnání rozdílů změn plochy pod křivkou různě citlivých substrátů CYP2C8 způsobené podáváním silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu



Již jsme uvedli, že příkladem velmi citlivého substrátu CYP2D6 je dextromethorfan. Současné podávání dextromethorfanu se silnými inhibitory CYP2D6 vede ke zvýšení expozice dextromethorfanu, které může být, v závislosti na síle inhibitoru, velmi značné. Vedle zvýšení expozice dextromethorfanu se často metabolická změna vyjadřuje jako poměr dextromethorfan/dextrorfan vyloučený močí. Oba způsoby vyjádření rozsahu změn farmakokinetických vlastností dextromethorfanu však nelze zaměňovat.

Ve velmi rozsáhlé studii u více než sta zdravých dobrovolníků (Pope et al., 2004) byly sledovány farmakokinetické vlastnosti dextromethorfanu po jednorázovém nebo opakovaném podávání chinidinu v různých dávkách. V první části studie u 46 zdravých dobrovolníků, extenzivních metabolizátorů CYP2D6, byl podáván chinidin v dávkách 2,5 mg 2krát denně (n = 8), 10 mg 2krát denně (n = 7), 25 mg 2krát denně (n = 8), 50 mg 2krát denně (n = 8), 75 mg 2krát denně (n = 8) nebo bylo podáváno placebo 2krát denně (n = 7) po dobu 7 dnů, před zahájením podávání chinidinu nebo placebo a spolu s jejich poslední dávkou byla podána jednorázová dávka dextromethorfanu ve výši 30 mg. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou dextromethorfanu v závislosti na podávané dávce chinidinu o 1 262 % (dávky chinidinu 2,5 mg 2krát denně), o 2 438 % (dávky chinidinu 10 mg 2krát denně), o 3 966 % (dávky chinidinu 25 mg 2krát denně), o 4 478 % (dávky chinidinu 50 mg 2krát denně) a o 4 683 % (dávky chinidinu 75 mg 2krát denně). Ve druhé části studie byl u extenzivních metabolizátorů CYP2D6 podáván chinidin v dávkách 30 mg 2krát denně (n = 8), 45 mg 2krát denně (n = 8) nebo 60 mg 2krát denně (n = 8) nebo bylo podáváno placebo 2krát denně (n = 9) po dobu 7 dnů v kombinaci s dextromethorfanem v dávkách 45 mg nebo 60 mg 1krát denně. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou dextromethorfanu o 3 675–4 393 %. Ve třetí části studie u 8 extenzivních a 2 pomalých metabolizátorů CYP2D6, byl podáván chinidin v dávkách 25 mg 2krát denně a dextromethorfan v dávkách 30 mg 2krát denně, oba léky v celkem 15 dávkách. V případě extenzivních metabolizátorů CYP2D6 došlo ke zvýšení plochy pod křivkou dextromethorfanu o 687 %. V případě pomalých metabolizátorů CYP2D6 došlo ke zvýšení plochy pod křivkou dextromethorfanu o 673 %.



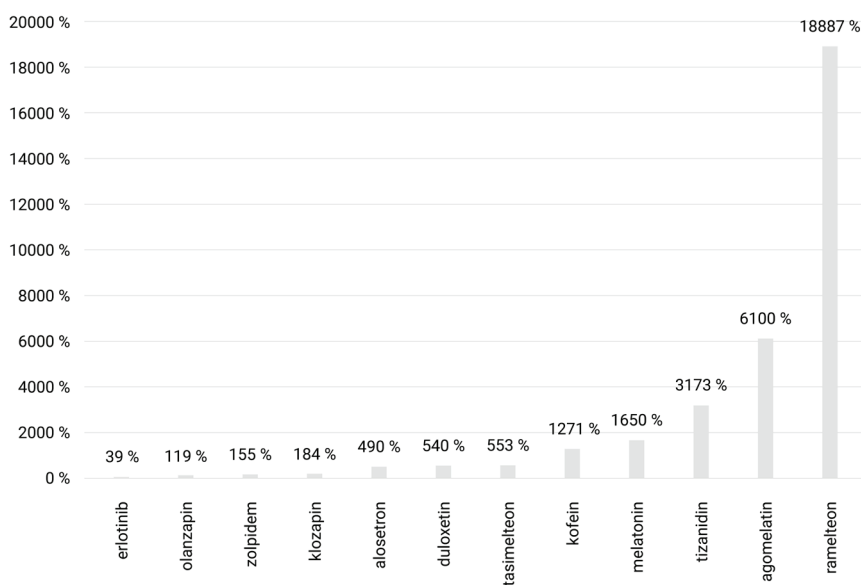
**Obrázek č. 8.1.2\_3**

*Příklady zvýšení plochy pod křivkou nebo zvýšení poměru dextromethorfan/dextrorfan způsobené současným podáváním inhibitorů CYP2D6*

Dne 3. 9. 2016 Státní ústav pro kontrolu léčiv informoval držitele rozhodnutí o registraci o vydání nového prováděcího rozhodnutí Evropské komise/nové dohody CMDh k výsledkům jednotného hodnocení PSUR (PSUSA), jež je třeba v termínu do 2. 11. 2016 implementovat. Do té doby totiž byly informace uváděné v SPC jednotlivých léčivých přípravků obsahujících dextromethorfan naprosto nedostatečné. V dokumentu *Dextromethorphanum* se uvádí: dextromethorfan se metabolizuje CYP2D6 a vykazuje výrazný first-pass metabolismus. Souběžné užívání silných inhibitorů enzymu CYP2D6 může zvýšit koncentraci dextromethorfanu v těle na několiknásobek normálních hodnot. To zvyšuje u pacientů riziko toxických účinků dextromethorfanu (agitovanost, zmatenost, tremor, insomnie, průjem a respirační deprese) a vzniku serotoninového syndromu. Mezi silné inhibitory enzymu CYP2D6 patří fluoxetin, paroxetin, chinidin a terbinafin. Při souběžném užívání s chinidinem se plazmatické koncentrace dextromethorfanu zvýšily až 20krát, což zvyšuje nežádoucí účinky přípravku na CNS. Amiodaron, flekainid a propafenon, sertralin, bupropion, methadon, cinakalcet, haloperidol, perfenazin a thioridazin mají také podobné účinky na metabolismus dextromethorfanu. Je-li nutné souběžné užívání inhibitorů CYP2D6 a dextromethorfanu, je potřeba pacienta monitorovat a v případě nutnosti snížit dávku dextromethorfanu.

Dobrym příkladem citlivého substrátu CYP1A2 je kofein. Současné podávání silných inhibitorů, jako je např. fluvoxamin vede v případě jednorázového podání

koфеinu k výraznému zvýšení jeho plochy pod křivkou, a to o 1 271 % (Culm-Merdec et al., 2005). Současně vede k prodloužení biologického poločasu kofeinu z 4,9 hodiny až na 55,9 hodiny a snížení jeho celkové clearance o 91 %. Při modelování vývoje plazmatických koncentrací v případě 7denního podávání obou léčiv současně bylo vypočteno, že by docházelo ke kumulaci kofeinu v organismu. Nicméně autoři uvádějí, že nebyly zjištěny statisticky významné změny farmakodynamických účinků kofeinu při jeho jednorázovém podání.



**Obrázek č. 8.1.2\_4**

*Příklady rozdílů změn plochy pod křivkou různě citlivých substrátů CYP1A2 způsobené současným podáváním silného inhibitoru CYP1A2 fluvoxaminu*

Je-li lék substrátem dvou nebo více enzymů nebo transportních systémů mohou se lékové interakce klinicky projevit až při kombinaci substrátu s více inhibitory nebo v případě současné přítomnosti určitého typu generického polymorfismu, kdy je pacient např. pomalým metabolizátorem či transportérem na příslušném enzymu či transportním systému nebo naopak kdy je pacient ultrarychlým metabolizátorem či transportérem na příslušném enzymu či transportním systému (podrobněji viz kapitola 8.1 Genetický polymorfismus),

### 8.4.3 Substráty dvou nebo více isoenzymů cytochromu P-450

Složitější situace nastává, je-li lék substrátem dvou nebo dokonce více typů cytochromu P-450, nebo v případě je-li inhibitor nebo induktor inhibitory či induktorem více typů cytochromu P-450 současně. Jedná se však o situaci, která je obvyklá a lze

se s ní v klinické praxi setkat často. U konkrétního léku může být jeho biotransformace velmi složitá, jak bylo uvedeno na příkladu amitriptylinu uvedeném v úvodu této kapitoly. Častěji ale bývá mnohem jednodušší jako je tomu v případě inhibitorů protonové pumpy (substráty CYP2C19 a CYP3A4), některé opioidy jako oxykodon, kodein nebo dihydrokodein (substráty CYP2D6 a CYP3A4), tamsulosin (substrát CYP3A4 a CYP2D6) nebo z nových léků mohou jako příklad posloužit simponimod (substrát CYP2C9 a CYP3A4), erlotinib (substrát CYP1A2 a CYP3A4) nebo ruxolitinib (substrát CYP2C9 a CYP3A4).

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
amitriptylin	10–20 %	5–15 %	< 5 %	10–20 %	20–30 %	40–50 %	20–30 %
glibenklamid			< 20 %	20–30 %	< 5 %		40–50 %
klopidogrel	5–10 %	15–20 %		10–15 %	20–45 %		20–25 %
kodein						5–15 %	10–20 %
loperamid			20–70 %				60–80 %
omeprazol					50–60 %		30–40 %
ondansetron	5–10 %					20–25 %	30–40 %
oxykodon						20–30 %	25–40 %
propafenon	10 %					60 %	30 %
tilidin					20–30 %		65–70 %
tramadol		20 %				40–50 %	30–40 %

**Tabulka č. 8.4.3\_1**

Příklady substrátů isoenzymů cytochromu P-450 a podíl jednotlivých isoenzymů cytochromu P-450 na jejich biotransformaci

**Vysvětlivky:**

	citlivý substrát (podíl přesahující 50 %)
	středně citlivý substrát (podíl > 20 % do 50 %)
	málo citlivý substrát (podíl do 20 %)

Pro ilustraci uvádíme příklady velmi citlivých substrátů některých konkrétních isoenzymů cytochromu P-450.

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
atomoxetin						> 80 %	
bupropion		60–75 %					
buspiron							90–95 %
daprodustat			≥ 70 %				
glimepirid				> 80 %			
karisoprodol					> 80 %		
melatonin	90 %						

**Tabulka č. 8.4.3\_2**

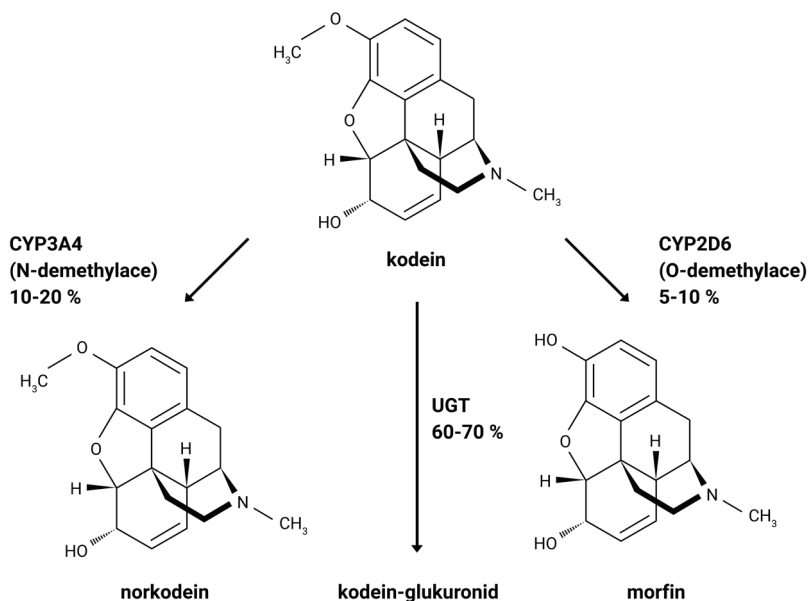
Příklady substrátů konkrétních isoenzymů cytochromu P-450

**Vysvětlivky:**

	velmi citlivý substrát
--	------------------------

Oxykodon je substrát CYP2D6 a CYP3A4 v poměru přibližně 1:1 (přesně 20–30 % ku 25–40 %), vedle toho je oxykodon též substrát UGT1A3, UGT1A6, UGT2B4 a především UGT2B7 (Romand et al., 2017). Je-li oxykodon podáván současně se silným inhibítorem CYP2D6 (např. chinidinem), jehož podávání zpomaluje O-demethylaci oxykodonu, dochází ke zvýšení plochy pod křivkou oxykodonu o 42 % (Samer et al., 2010). Je-li oxykodon podáván současně se silným inhibítorem CYP3A4 (např. ketokonazolem), který zpomaluje N-demethylaci oxykodonu, dochází ke zvýšení plochy pod křivkou oxykodonu o 84 % (Samer et al., 2010). V případě současného podávání oxykodonu, a obou inhibitorů (chinidinu a ketokonazolu) se však plocha pod křivkou oxykodonu zvyšuje o 209 % (Samer et al., 2010). Blokáda obou cest biotransformace oxykodonu tak vede ve srovnání s inhibicí jedné z cest biotransformace k významně vyšší inhibici, a pochopitelně též k mnohem závažnější lékové interakci. K obdobné situaci může dojít i v případě podávání samotného inhibitoru CYP3A4 (např. ketokonazolu), avšak pouze u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2D6.

K prakticky stejné situaci jako v případě oxykodonu dochází u kodeinu, dihydrokodeinu, hydrokodonu nebo tramadolu. Na rozdíl od oxykodonu jsou však tato léčiva dostatečně analgeticky účinná pouze v případě bioaktivace na účinný metabolit vznikající cestou CYP2D6 (tj. O-demethylací mateřského léku).

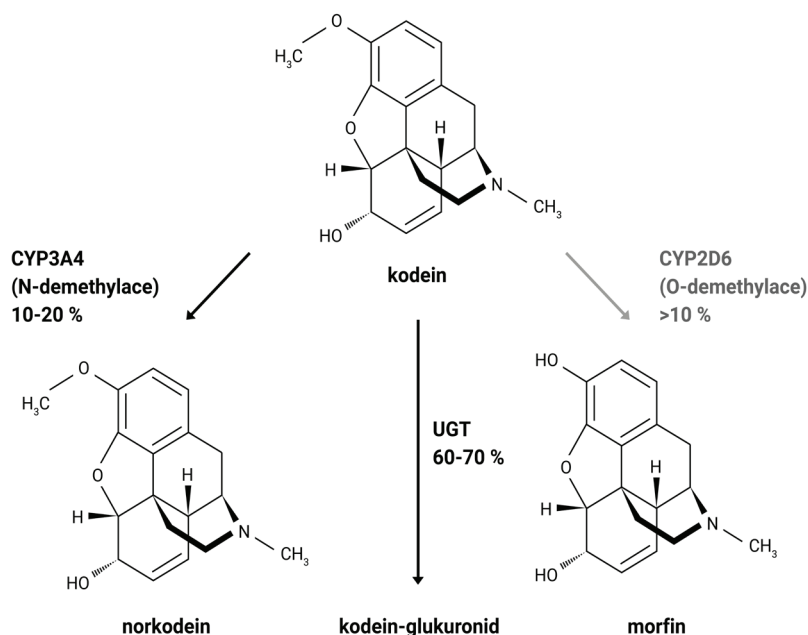


**Obrázek č. 8.4.3\_1**

*Biotransformace kodeinu u rychlých metabolizátorů CYP2D6 (normální populace)*

Inhibice CYP3A4 vede ke snížení tvorby metabolitů, které vznikají N-demethylací a větší část léčiva se biotransformuje cestou CYP2D6 (tedy cestou O-demethylací), čímž

vzniká větší množství aktivního metabolitu. Inhibice alternativní cesty biotransformace tak může v případě kodeinu, hydrokodeinu, dihydrokodeinu nebo tramadolu vést ke zvýšení tvorby analgeticky účinného metabolitu.



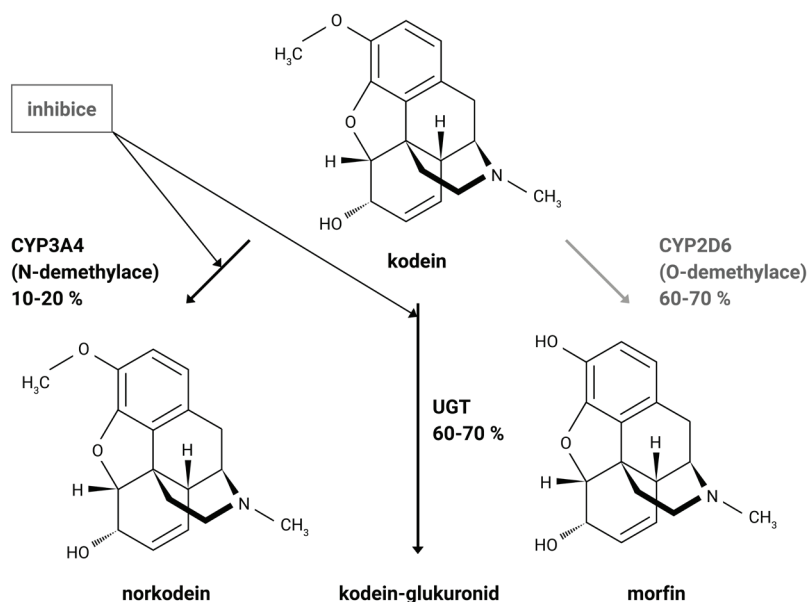
**Obrázek č. 8.4.3\_2**

*Biotransformace kodeinu u ultrarychlých metabolizátorů CYP2D6 (kolem 5 % populace)*

To pak u pacientů, kteří jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 (podrobněji viz kapitola 8.1 Genetický polymorfismus), vede k vystupňování tvorby analgeticky účinného metabolitu s projevy nežádoucích účinků. To je také důvodem, proč držitel rozhodnutí o registraci kodeinu považuje podávání „u pacientů, u kterých je známo, že jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 (SPC Codein Slovakoфарма)“ za kontraindikované (podobná kontraindikace platí též pro kombinace kodeinu s dalšími léčivými). V minulosti totiž byla publikována řada kazuistik, např. dospělého pacienta (Gasche et al., 2004) nebo i dítěte (Ciszkowski et al., 2009), kteří byli ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 a podávání kodeinu spolu s kombinací silných inhibitorů CYP3A4 klarithromycinem/vorikonazolem, nebo v případě dítěte dokonce bez současného podávání silného inhibitoru CYP3A4, vedlo k závažným nežádoucím účinkům nebo dokonce k úmrtí.

Při podávání kodeinu pacientovi, který je rychlý (tj. normální) metabolizátor CYP2D6 a neužívá žádné jiné léky se na farmakologicky aktivní metabolit morfin mění 5–15 % kodeinu, přičemž zbývající část kodeinu se biotransformuje na analgeticky neúčinné metabolity (N-desmethylkodein nazývaný též norkodein, kodein-6-glukuronid).

Je-li metabolická cesta CYP3A4 zablokována současným podáváním inhibitoru CYP3A4 (a je-li dokonce tento inhibitor současně inhibitorem UGT, jako je tomu v případě vorikonazolu), pak je jedinou možnou metabolickou cestou biotransformace prostřednictvím CYP2D6. Pacienti, kteří jsou ultrarychlými metabolizátory CYP2D6 mají vystupňovanou aktivitu tohoto enzymu a mohou tak až 70 % dávky kodeinu přeměnit na morfin, čímž může dojít k akutnímu předávkování morfinem s útlumem dechového centra. Tito pacienti jsou ohroženi na životě, a proto je taková kombinace kodeinu se silnými inhibitory CYP3A4 (UGT) u ultrarychlých metabolizátorů CYP2D6 kontraindikována.



**Obrázek č. 8.4.3\_3**

*Biotransformace kodeinu u ultrarychlých metabolizátorů CYP2D6 při současném zablokování alternativních cest metabolizace silnými inhibitory (CYP3A4 a UGT2B7)*

V případě hydrokodeinu, dihydrokodeinu a tramadolu obdobná kontraindikace v SPC příslušných léčivých přípravků není uvedena, avšak výše uvedené informace a přiměřená opatrnost platí i pro tyto léky.

Současné podávání substrátu dvou nebo více typů cytochromu P-450 se dvěma nebo více inhibitory příslušných enzymů tak vede ke klinicky významným lékovým interakcím, které by mnohdy klinicky významné nebyly, pokud by byl podáván pouze jeden z inhibitorů. Aby byla situace ještě komplikovanější, působí řada léčiv jako polyfunkční inhibitory nebo induktory dvou nebo více typů cytochromu P-450.

	CYP1A2			CYP2B6			CYP2C9			CYP2C19			CYP2D6			CYP3A4		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
amiodaron		2		1				2						2		1		
ciprofloxacín			2														2	
chloramfenikol											2	2						2
dronedaron													2				2	
fluvoxamin			2				2				2	2				2		
flukonazol								2			2						2	
fluoxetin	2			2						2				2	2	2		
moklobemid	2									2				2				
propafenon		2												2				
vorikonazol							2				2							2

Tabulka č. 8.4.3\_3

Příklady polyfunkčních inhibitorů různých isoenzymů cytochromu P-450

**Poznámka:** 1 = slabý inhibitor; 2 = středně silný inhibitor; 3 = silný inhibitor.

Například chloramfenikol je silný inhibitor CYP2C19 a CYP3A4 a současně je slabý inhibitor CYP2D6. Flukonazol je pak silný inhibitor CYP2C19 a středně silný inhibitor CYP2C9 a CYP3A4.

	CYP1A2			CYP2B6			CYP2C9			CYP2C19			CYP2D6			CYP3A4		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
dexamethason					2		2			2							2	
fenobarbital		2			2			2			2							2
fenytoin	2				2			2			2							2
enzalutamid					2			2			2							2
karbamazepin		2			2			2			2							2
mitotan		2																2
oxkarbazepin	2				2			2			2							2
rifampicin		2			2			2			2							2
rifabutin																		2
třezalka		2			2			2			2							2

Tabulka č. 8.4.3\_4

Příklady polyfunkčních induktorů různých isoenzymů cytochromu P-450

**Poznámka:** 1 = slabý induktor; 2 = středně silný induktor; 3 = silný induktor.

Například karbamazepin je silný induktor CYP3A4 a středně silný induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a CYP2C19. Mitotan je silný induktor CYP3A4, středně silný induktor CYP1A2 a pozor současně je středně silný inhibitor CYP2C19.

Duální inhibice může mít v podmínkách běžné klinické praxe značný praktický význam. Je-li lék substrátem dvou (nebo více) isoenzymu cytochromu P-450 a je-li podáván s polyfunkčním inhibitorem, který tyto enzymy blokuje (přičemž se nemusí jednat výhradně o silný inhibitor), pak může dojít ke klinicky závažné lékové interakci,



kteřá si může vyžadat nezbytnost intervence. Taková interakce nemusí být odhalena standardním přístupem, tj. obvyklou kontrolou pomocí jakékoli softwarové databáze lékových interakcí. Důvodem je skutečnost, že všechny databáze se soustřeďují výhradně na poskytování kontroly dvojic léčiv, a nikoliv na celkové riziko pacienta z hlediska lékových interakcí plynoucích z jeho konkrétní farmakoterapie.

Např. ruxolitinib je substrát CYP2C9 a CYP3A4 s převahou metabolické cesty prostřednictvím CYP3A4, jejíž podíl činí > 50 % (SPC Jakavi®). Při současném podávání ruxolitinibu se silným inhibítorem CYP3A4 ketokonazolem dochází ke zvýšení plochy pod křivkou ruxolitinibu o 91 % a držitel rozhodnutí o registraci ruxolitinibu v tomto případě upozorňuje na nutnost snížení dávky ruxolitinibu o 50 % (Shi et al., 2012). Je-li však ruxolitinib podáván současně s flukonazolem (duální středně silný inhibítor CYP2C9 a CYP3A4), pak dochází ke zvýšení plochy pod křivkou ruxolitinibu o 232 % (Aslanis et al., 2019) a také v tomto případě musí být dávky ruxolitinibu sníženy o 50 % a navíc, je-li flukonazol podáván v dávkách vyšších než 200 mg denně je třeba se současnému podávání vyhnout.

Je-li ruxolitinib současně podáván se silným inhibítorem CYP3A4 a středně silným inhibítorem CYP2C9 (silné inhibitory CYP2C9 nejsou dosud známy), pak není možné takovou kombinaci doporučit, neboť nebyly zkoumány případné důsledky takové kombinace. Ruxolitinib je, v případě současného podávání s duálním inhibítorem CYP2C9 a CYP3A4, citlivějším substrátem, než kdyby byl podáván pouze se silným inhibítorem CYP3A4 nebo středně silným inhibítorem CYP2C9, přičemž takové lékové interakce lze považovat za rizikovější.

#### 8.4.4 Substráty s převahou transportu na jediném transportním systému

Fyzikálně-chemické vlastnosti léku rozhodují, zda bude substrátem konkrétního transportního systému. Látky lipofilního charakteru prostupují obvykle snadno fosfolipidovou vrstvou buněčné membrány a obvykle tak nejsou aktivně transportovány do buňky. Naopak látky hydrofilního charakteru, zejména jsou-li při fyziologickém pH ionizovány, prostoupit touto membránou obvykle nemohou a musí být transportovány aktivním transportem.

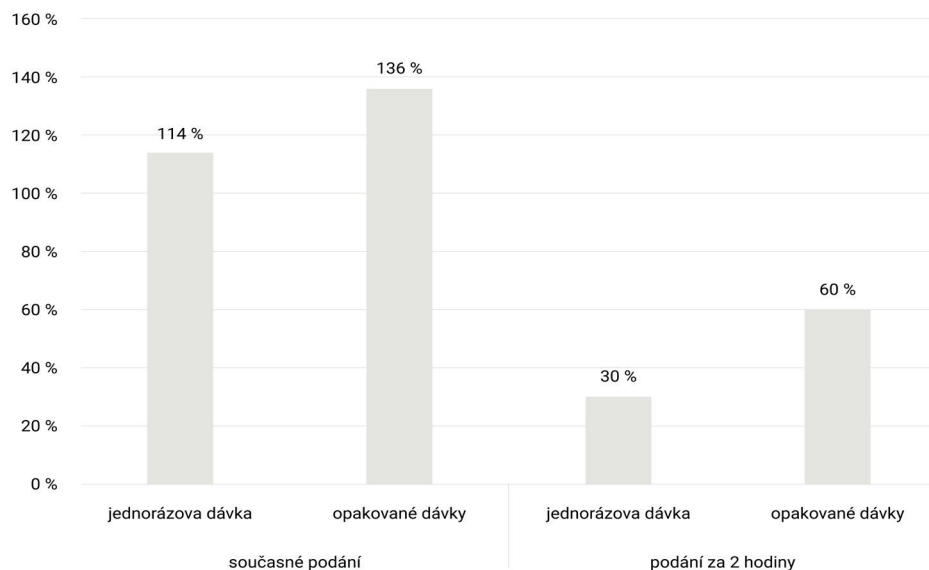
Obdobně jako je tomu u enzymů, které léčiva biotransformují, jsou jednotlivé léky obvykle substráty více transportních systémů. Je to dáno též funkcí příslušných transportních systémů, kdy se některé uplatňují při vstupu léčiva do buňky na její apikální straně a jiné pak při výstupu (exkreci) léčiva z buňky na její basolaterální straně. Jak již bylo uvedeno v kapitole 3.2 Transport léčiv, rozdělují se transportní systémy podle povahy substrátu, směru transportu, lokalizace transportního systému a mnoha dalších kritérií.

Z hlediska povahy substrátů jsou nejčastěji léky substráty P-glykoproteinu. Více než 25 % léků je substrátem tohoto transportního systému, a proto jsou lékové interakce zprostředkované P-glykoproteinem (jak inhibice, tak i indukce) časté a dobře zdokumentované. V případě lékových interakcí na úrovni transportního systému P-glykoproteinu je nezbytné vždy vzít v potaz, že je tento transportní systém exprimován na různých místech organismu. Významná exprese je přítomna v tenkém střevě, kde se podílí na vstřebávání/eliminaci léčiv, neboť působí jako efluxní transportér, jehož úkolem je bránit vstupu léčiva do systémového oběhu. Dále je P-glykoprotein významně exprimován na hematoencefalické bariéře, kde je jeho úkolem bránit vstupu léčiva do CNS. Inhibice P-glykoproteinu, proto na úrovni enterocyty povede ke snížení biologické dostupnosti léku (a snížení je plazmatických koncentrací), inhibice na úrovni hematoencefalické bariéry pak povede ke zvýšení koncentrace léčiva v CNS a k případnému výskytu nežádoucích účinků. P-glykoprotein je dále exprimován v játrech a ledvinách, kde se významně účastní druhé fáze eliminace léčiv (a jejich metabolitů). Je také exprimován v placentě, kde brání vstupu léčiva do fetální krve.

Typickým příkladem substrátů transportovaných prakticky pouze cestou P-glykoproteinu jsou digoxin nebo dabigatran-etexilát. V případě digoxinu jsou lékové interakce s inhibitory nebo induktory P-glykoproteinu klinicky významné, neboť digoxin je léčivem s úzkou terapeutickou šířkou (viz kapitola 8.2 Terapeutická šíře léčiva). K silným inhibitorům P-glykoproteinu patří např. dronedaron. Při současném podávání dronedaronu a digoxinu dochází ke zvýšení plochy pod křivkou digoxinu o 157 % (Study INT5189). Současnému podávání digoxinu a dronedaronu je proto třeba se, pokud možno, vyhnout. Ve speciálních případech, kdy je tato terapie pokládána za nenahraditelnou, je zapotřebí náležitě upravit dávkování digoxinu. Držitel rozhodnutí o registraci dronedaronu doporučuje snížení dávek digoxinu přibližně na polovinu, pečlivé monitorování plazmatických koncentrací digoxinu, klinické sledování pacienta a průběžné kontroly EKG (SPC Multaq®). Dále patří k silným inhibitorům P-glykoproteinu cyklosporin. Dosud nebyla publikována cílená studie, která by tuto lékovou interakci popsala, avšak byla publikována řada kazuistik a v některých z nich (Dorian et al., 1987) bylo popsáno až 4násobné zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu po zahájení podávání cyklosporinu. Proto je při současném podávání digoxinu a cyklosporinu nezbytné monitorovat plazmatické koncentrace digoxinu a v případě potřeby snížit jeho dávky.

Dabigatran-etexilát je proléčivo dabigatranu. Zatímco dabigatran-etexilát je citlivým substrátem P-glykoproteinu, jeho aktivní metabolit dabigatran substrátem P-glykoproteinu není. K lékovým interakcím dabigatran-etexilátu na úrovni P-glykoproteinu tak může docházet výhradně při vstřebávání dabigatran-etexilátu. Držitelem rozhodnutí o registraci dabigatranu byla provedena studie u zdravých dobrovolníků

(SPC Pradaxa®), kterým byl dabigatran-etexilát podán současně s dronedaronem v jednorázových dávkách, v režimu opakovaného podávání dronedaronu a s jednorázovým či opakovaným podáním dronedaronu, avšak 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu. V případě podání jednorázové dávky dronedaronu a současného podání dabigatran-etexilátu došlo ke zvýšení plochy pod křivkou hlavního účinného metabolitu dabigatranu o 114 % a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 87 %. V případě opakovaného podávání dronedaronu a současného podání dabigatran-etexilátu došlo ke zvýšení plochy pod křivkou hlavního účinného metabolitu dabigatranu o 136 % a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 125 %. V případě podání jednorázové dávky dronedaronu 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu došlo ke zvýšení plochy pod křivkou hlavního účinného metabolitu dabigatranu o 30 %. V případě opakovaného podávání dronedaronu 2 hodiny po podání dabigatran-etexilátu došlo ke zvýšení plochy pod křivkou hlavního účinného metabolitu dabigatranu o 60 %. Držitel rozhodnutí o registraci dabigatran-etexilátu v ČR i SR, na rozdíl od držitele rozhodnutí o registraci dabigatran-etexilátu v USA (FDA Full Prescribing Information, Pradaxa®), považuje jeho současné podávání s dabigatran-etexilátem za kontraindikované.



**Obrázek č. 8.4.4\_1**

*Vliv četnosti podávání a časového odstupu inhibitoru P-glykoproteinu dronedaronu na zvýšení expozice dabigatranu*

Ze zmíněné dosud nepublikované studie plynou dvě významné informace. První je, že opakované podávání vede k prohloubení důsledku lékové interakce a druhou je, že přiměřený časový odstup v podání substrátu a inhibitoru (v tomto konkrétním případě 2 hodiny) vede ke snížení důsledku lékové interakce.

Vedle P-glykoproteinu jsou dalšími významnými exfluxními transportními systémy MRP2 (Multidrug Resistance-associated Protein) a BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Od P-glykoproteinu se tyto efluxní transportní systémy liší substráty. Zatímco systém P-glykoproteinu není příliš substrátově specifický, tvoří substráty MRP2 i BCRP anionické metabolity léčiv, obvykle konjugáty s kyselinou glukuronovou, s glutathionem nebo kyselinou sírovou, a jen méně často mateřská léčiva. Typickým substrátem BCRP je rosuvastatin nebo sulfasalazin.

Ve studii u zdravých dobrovolníků vedlo podání kurkuminu (středně silný inhibitor BCRP) v jednorázové dávce 2 g (vcelku běžná dávka obsažena ve vydatném curry pokrmu) ke zvýšení plochy pod křivkou sulfasalazinu o 222 %, při snížení jeho celkové clearance o 69 % (Kusuhara et al., 2012). V další studii u zdravých dobrovolníků vedlo podávání eltrombapagu (slabý až středně silný inhibitor BCRP) ke zvýšení plochy pod křivkou rosuvastatinu o 55 % (42–69 % na 90% hladině spolehlivosti) (Allred et al., 2011), přičemž byly patrné rozdíly mezi rasami: u neasijských subjektů (12 Afroameričanů, 4 američtí Indiáni a 4 běloši) došlo ke zvýšení plochy pod křivkou rosuvastatinu o 88 % (68–110 % na 90% hladině spolehlivosti), zatímco u asijské rasy (n = 22) došlo ke zvýšení plochy pod křivkou rosuvastatinu o 32 % (19–46 % na 90% hladině spolehlivosti). Simulace (pomocí software SimCYP®) změn farmakokinetických vlastností pitavastatinu v důsledku souběžného podávání eltrogmapagu indikuje zvýšení expozice pitavastatinu o 142 % (Carter et al., 2020).

Z influxních transportních systémů patří k nejvýznamnějším OATP1B1, OATP1B3 a OCT1, OCT2 a OCT3. Problematika transportních systémů OCT1, OCT2 a OCT3 z hlediska substrátů (zejména metforminu) a jeho lékových interakcí s jednotlivými inhibitory je podrobně probrána v kapitole 8.2.4 Lékové interakce metforminu. Influxní transportní systémy OATP1B1 a OATP1B3 jsou zodpovědné za první fázi eliminace léčiv hepatocytem (do žluči). Tyto transportní systémy mají zásadní roli při první fázi eliminace např. statinů nebo repaglinidu játry.

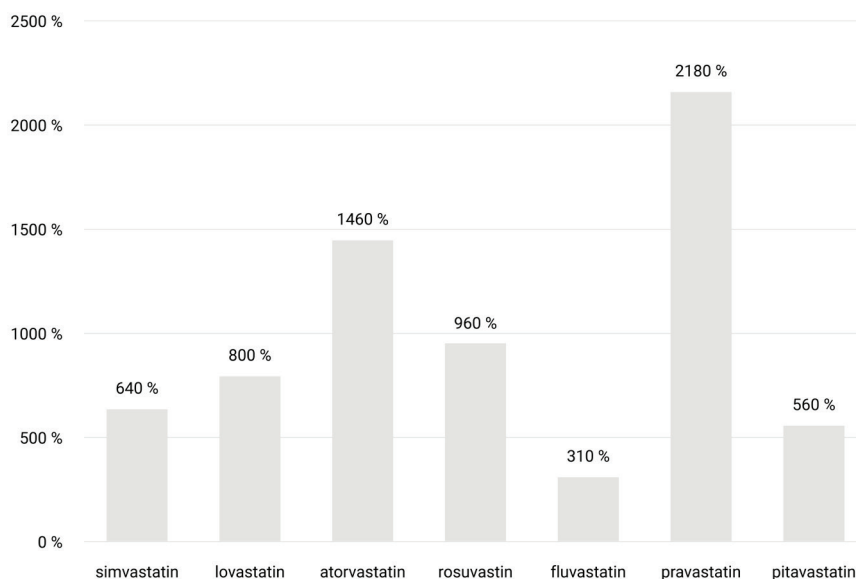
transportér	příklady citlivých substrátů
<b>P-gp</b>	afatinib, aprepitant, aripiprazol, atorvastatin, berberin, citalopram, dabigatran-etexilát, digoxin, doxorubicin, fexofenadin, linagliptin, morfin, irinotekan, loperamid, paklitaxel, spironolakton, vikristin, vinblastin, talinolol
<b>BCRP</b>	daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, methotrexát, mitoxantron, pantoprazol, prazosin, rosuvastatin, sulfasalazin, teriflunomid, topotekan
<b>OATP1B1</b>	asunaprevir, atorvastatin, bosentan, danoprevir, docetaxel, enalapril, fluvastatin, lovastatin, nateglinid, olmesartan, paklitaxel, pitavastatin, pravastatin, repaglinid, rosuvastatin, simvastatin, valsartan
<b>OATP1B3</b>	atorvastatin, bosentan, docetaxel, enalapril, erythromycin, fexofenadin, fluvastatin, glibenklamid, kyselina mykofenolová, lovastatin, paklitaxel, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin, valsartan, takrolimus, telmisartan

OAT1, OAT3	adefovir, benzylpenicillin, cefaclor, ceftizoxim, ciprofloxacin, famotidin, furosemid, ganciclovir, methotrexát, oseltamivir, pravastatin, zidovudin
OAT2	aciklovir, cidofovir
OCT1	aciklovir, ganciklovir, metformin, oxaliplatin,
OCT2	amantadin, amilorid, berberin, cimetidin, cisplastina, debrisoquin, famotidin, guanidin, ifosfamid, lamivudin, memantin, metformin, oxaliplatin, pankuronium, pindolol, prokainamid, propranolol, ranitidin, tubokurarin, vareniklin, zalcitabin
OCT3	amantadin, atropin, cimetidin, citalopram, desipramin, difenylhydramin, fencyklidin, fenoxylbenzamin, granisetron, chinin, imipramin, ketamin, klonidin, memantin, metformin, mitoxantron, nikotin, prazosin, prokainamid, ranitidin, tropisetron, verapamil
MATE1, MATE-2K, OCT2	aciklovir, atenolol, cefalexin, cimetidin, dofetilid, fexofenadin, ganciklovir, metformin, oxaliplatin, pramipexol, prokainamid, topotekan, vareniklin

Tabulka č. 8.4.4\_1

Příklady substrátů transportních systémů

Všechny statiny jsou substráty OATP1B1 a OATP1B3. Nejcitlivějším substrátem vůči těmto transportním systémům se může zdát pravastatin, jehož podávání současně s cyklosporinem (silný inhibitor OATP1B1 a OATP1B3) vede ke klinicky vysoce významnému zvýšení plochy pod křivkou pravastatinu o 2183 % a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 694 % (Regazzi et al., 1993). Pravastatin však není pouze substrátem OATP1B1 a OATP1B3, ale též dalších transportních systémů, jak bude podrobněji popsáno níže.



Obrázek č. 8.4.4\_2

Změny velikosti plochy pod křivkou statinů při jejich současném podávání s cyklosporinem (Yang et al., 2020)

transportér	příklady inhibitorů
P-gp	amiodaron, cyklosporin, dronedaron, chinidin, itrakonazol, karvedilol, ketokonazol, klarithromycin, lapatinib, lopinavir/ritonavir, propafenon, ranolazin, reserpin, ritonavir, saquinavir/ritonavir, takrolimus, telaprevir, tipranavir/ritonavir, verapamil
BCRP	cyklosporin, eltrombopag, gefitinib, imatinib, ivermektin, kurkumin, novobiocin
OATP1B1	asunaprevir, atazanavir, cyklosporin, erythromycin, gemfibrozil, klarithromycin, kyselina fusidová, indinavir, lopinavir/ritonavir, rifampicin (jednorázová dávka), rifamycin, ritonavir, roxithromycin, telithromycin, saquinavir, ritonavir
OATP1B3	asunaprevir, atazanavir, cyklosporin, lopinavir/ritonavir, rifampicin (jednorázová dávka), rifamycin, ritonavir
OAT1, OAT3	kyselina P-aminohipurová, novobiocin, probenecid, rifampicin, tenofovir, teriflunomid
OCT1	atropin, disopyramid, chinin, chinidin, prazosin
OCT2	cetirizin, cimetidin, chinidin, pilsainid, naringin, rifampicin, ritonavir
OCT3	cimetidin, $\beta$ -estradiol, fenoxymetazolin, chinidin, kortikosteron, prazosin, progesteron, rifampicin
MATE1, MATE2-K	cimetidin, ciprofloxacin, dolutegravir, isavukonazol, levofloxacin, moxifloxacin, ondansetron, pyrimethamin, ranitidin, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, verapamil

Tabulka č. 8.4.4\_2

Příklady inhibitorů transportních systémů

### 8.4.5 Substráty dvou nebo více transportních systémů

Stejně jako v případě substrátů enzymů je většina léčiv substrátem dvou nebo více transportních systémů. Transportní cesty mají totiž za cíl zajistit vstřebávání léčiva a první a druhou fázi jeho eliminace, nehledě na skutečnost, že se podílí na distribuci léčiva do jednotlivých kompartmentů.

„síla“ inhibitoru	P-gp			OATP1B1			OATP1B3			OATP2B1			OCT1			OCT2			
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
atazanavir		2			2			2		2									
atorvastatin				2						2			2						
erlotinib															2				
glibenklamid				2						2			2						
itrakonazol		2								2									
klarithromycin		2			2			2		2									
mifepriston		2			2			2		2									
ritonavir		2			2					2			2					2	
sulfasalazin				2						2									
telmisartan		2		2				2		2									

Tabulka č. 8.4.5\_1

Příklady polyfunkčních inhibitorů různých transportních systémů

**Poznámka:** 1 = slabý inhibitor; 2 = středně silný inhibitor; 3 = silný inhibitor.

Podobně jako je tomu v případě enzymů může mít duální inhibice transportních systémů v podmínkách běžné klinické praxe značný praktický význam. Je-li léčivý přípravek substrátem dvou (nebo více) transportních systémů, které se spolupodílí na stejném cíli, např. eliminaci léčiva z organismu, pak může dojít k závažné lékové interakci, která si může vyžádat intervenci.

Vhodným příkladem jsou statiny, které jsou substráty OATP1B1 a OATP1B3, což jsou transportní systémy zajišťující první fázi eliminace statinů jaterní buňkou. Rosuvastatin a atorvastatin jsou současně substráty BRCP což je transportní systém zajišťující druhou fázi eliminace těchto léčiv jaterní buňkou. Atorvastatin je navíc substrátem P-glykoproteinu. Blokáda obou transportních cest vede k většímu rozsahu změn farmakokinetických vlastností rosuvastatinu a atorvastatinu ve srovnání s ostatními statiny. Jak již bylo uvedeno výše vede podávání cyklosporinu ke zvýšení plochy pod křivkou atorvastatinu o 769 % a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 965 % (Hermann et al., 2004). Současné podávání cyklosporinu s rosuvastatinem vedlo ke zvýšení plochy pod křivkou rosuvastatinu o 608 % a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 963 %, pokud byl rosuvastatin podáván v dávkách 10 mg a ke zvýšení plochy pod křivkou rosuvastatinu o 957 % a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 1 721 % (Simonson et al., 2004), pokud byl rosuvastatin podáván v dávkách 20 mg.

Pravastatin je substrát OATP1B1 a OATP1B3 a dále P-glykoproteinu a MRP2, který má při jeho druhé fázi eliminace zásadní roli. Cyklosporin je inhibitor jak OATP1B1 a OATP1B3, tak P-glykoproteinu, tak i MRP2. Proto nepřekvapí, že při současném podávání pravastatinu s cyklosporinem dochází ke zvýšení plochy pod křivkou pravastatinu o 2 183 % a jeho maximálních plazmatických koncentrací o 694 % (Regazzi et al., 1993).

Na druhou stranu cyklosporin zvýšil plochu pod křivkou lovastatinu pouze o 88 % (Olbricht et al., 1997), simvastatinu o 150 % (Arnadottir et al., 1993), fluvastatinu o 255 % (Park et al., 2001) a pitavastatinu o 360 % (FDA Full Prescribing Information, Livalo®).

„síla“ induktoru	P-gp			OATP1B1			OATP1B3			OATP2B1			OCT1			OCT2			
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
dexamethason																			
efavirenz																			
estradiol																			
fenytoin																			
fenobarbital																			
mitotan																			
rifabutin																			
rifampicin																			
tipranavir																			
venlafaxin																			

Tabulka č. 8.4.5\_2

Příklady polyfunkčních induktorů různých transportních systémů

Poznámka: 1 = slabý induktor; 2 = středně silný induktor; 3 = silný induktor.

### 8.4.6 Literatura

ALLRED, A. J. et al. Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2011, **72**(2), 321-329 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03972.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03972.x>

ANDREWS, J. et al. Comparative Study of the Metabolism of Drug Substrates by Human Cytochrome P450 3A4 Expressed in Bacterial, Yeast and Human Lymphoblastoid Cells. *Xenobiotica*. 2002, **32**(11), 937-947 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/00498250210163289. Dostupné z: <https://doi.org/10.1080/00498250210163289>

ARNADOTTIR, M. et al. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron*. 1993, **65**(3), 410-413 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1159/000187521. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000187521>

ASLANIS, V. et al. Multiple administrations of fluconazole increase plasma exposure to ruxolitinib in healthy adult subjects. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019, **84**(4), 749-757 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00280-019-03907-1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03907-1>

BACKMAN, J. T. et al. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. *Br J Clin Pharmacol*. 1994, **37**(3), 221-225 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04266.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04266.x>

BREYER-PFAFF, Ursula et al. Enantioselective amitriptyline metabolism in patients phenotyped for two cytochrome P450 isozymes. *Clin Pharmacol Ther*. 1992, **52**(4), 350-358 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/clpt.1992.155. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.155>

BREYER-PFAFF, Ursula. The metabolic fate of amitriptyline, nortriptyline and amitriptylinoxide in man. *Drug Metab Rev*. 2004, **36**(3-4), 723-746 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1081/dmr-200033482. Dostupné z: <https://doi.org/10.1081/dmr-200033482>

CARTER, S. J. et al. Prediction of Clinical Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions via Comeasurement of Pitavastatin and Eltrombopag in Human Hepatocyte Models. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020, **9**(4), 211-221 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/psp4.12505. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/psp4.12505>

CISZKOWSKI, C. et al. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med*. 2009, **361**(8), 827-828 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1056/NEJMc0904266. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/nejmc0904266>

CULM-MERDEC, Kerry E. et al. Fluvoxamine impairs single-dose caffeine clearance without altering caffeine pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*. 2005, **60**(5), 486-493 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02467.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02467.x>

Detextromethorphanum. Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA - 2016. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh-k-vysledkum-psusa-2016>

DORIAN, P. et al. Cyclosporine nephrotoxicity and cyclosporine--digoxin interaction prior to heart transplantation. *Transplant Proc*. 1987, **19**, 1825-1827 [cit. 2021-11-30]. PMID: 3274430. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3274430/>



- FDA Drug Development and Drug Interactions, 10/2020. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>
- FDA Full Prescribing Information: Livalo® (pitavastatin), Kowa Pharmaceuticals, 10/2019. Dostupné z: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022363s017lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022363s017lbl.pdf), staženo listopad 2021
- FDA Full Prescribing Information: Pradaxa® (dabigatran), Boehringer Ingelheim, 11/2019. Dostupné z: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022512s038lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022512s038lbl.pdf), staženo listopad 2021
- GASCHE, Y. et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004, 351(27), 2827-2831 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1056/NEJMoa041888. Dostupné z: <https://doi.org/10.1056/nejmoa041888>
- GHAHRAMANI, P. et al. Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol.* 1997, 43(2), 137-144 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.05382.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.05382.x>
- GHOSAL, A. et al. Inhibition and Kinetics of Cytochrome P4503A Activity in Microsomes From Rat, Human, and Cdna-Expressed Human Cytochrome P450. *Drug Metab Dispos.* 1996, 24(9), 940-947 [cit. 2021-11-30]. PMID: 8886602. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8886602/>
- GOUIN-THIBAUT, I. et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. *J Thromb Haemost.* 2017, 15(2), 273-383 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/jth.13577. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/jth.13577>
- GREENBLATT, D. J. et al. Kinetic and dynamic interaction study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole, and fluconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1998, 64(6), 661-671 [cit. 2021-11-30]- DOI: 10.1016/S0009-9236(98)90057-1. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/s0009-9236\(98\)90057-1](https://doi.org/10.1016/s0009-9236(98)90057-1)
- GRÜN, Barbara et al. Inhibition of the active principle of the weak opioid tilidine by the triazole antifungal voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2009, 68(5), 712-720 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03498.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03498.x>
- HERMANN, M. et al. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2004, 76(4), 388-391 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.07.008. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.07.008>
- HULHOVEN, R. et al. Lack of interaction between zolpidem and H2 antagonists, cimetidine and ranitidine. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1988, 8(6), 471-476 [cit. 2021-11-30]. PMID: 3253224. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3253224/>
- CHUNG, Ellen et al. Comparison of midazolam and simvastatin as cytochrome P450 3A probes. *Clin Pharmacol Ther.* 2006, 79(4), 350-361 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.11.016. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.11.016>
- JACOBSON, Terry A. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2004, 94(9), 1140-1146 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.07.080. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.07.080>
- KANTOLA, T. et al. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther.* 1998, 64(2), 177-182 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0009-9236(98)90151-5. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/s0009-9236\(98\)90151-5](https://doi.org/10.1016/s0009-9236(98)90151-5)

- KLIEBER, Sylvie et al. Identification of metabolic pathways and enzyme systems involved in the in vitro human hepatic metabolism of dronedarone, a potent new oral antiarrhythmic drug. *Pharmacol Res Perspect.* 2014, **2**(3), e00044 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/prp2.44. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/prp2.44>
- KLOTZ, U. et al. Effect of single doses of cimetidine and ranitidine on the steady-state plasma levels of midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 1985, **38**(6), 652-655 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/clpt.1985.240. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.240>
- KUSUHARA, H. et al. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *Br J Pharmacol.* 2012, **166**(6), 1793-1803 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x>
- LOUE, Constance a Michel TOD. Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data. *AAPS.* 2014, **16**(6), 1309-1320 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1208/s12248-014-9663-y. Dostupné z: <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9663-y>
- MOUSA, O. et al. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2000, **67**(3), 267-274 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1067/mcp.2000.104609. Dostupné z: <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.104609>
- MUECK, W. et al. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013, **76**(3), 455-466 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.12075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/bcp.12075>
- NIEMI, M. et al. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia.* 2003, **46**(3), 347-351 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00125-003-1034-7. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1034-7>
- OHNO, Yoshiyuki et al. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2007, **46**(8), 681-696 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2165/00003088-200746080-00005. Dostupné z: <https://doi.org/10.2165/00003088-200746080-00005>
- OLBRICHT, C. et al. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1997, **62**(3), 311-321 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0009-9236(97)90034-5. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(97\)90034-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90034-5)
- OLESEN, O. V. a K. LINNET. Hydroxylation and demethylation of the tricyclic antidepressant nortriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P-450 isozymes. *Drug Metab Dispos.* 1997, **25**(6), 740-744 [cit. 2021-11-30]. PMID: 9193876. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9193876/>
- OLKKOLA, K. T. et al. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketocazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1994, **55**(5), 481-485 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/clpt.1994.60. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/clpt.1994.60>
- PARK, J. W. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluvastatin in heart transplant recipients taking cyclosporine A. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 2001, **6**(4), 351-361 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1177/107424840100600404. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/107424840100600404>
- POPE, Laura E. et al. Pharmacokinetics of dextromethorphan after single or multiple dosing in combination with quinidine in extensive and poor metabolizers. *J Clin Pharmacol.* 2004, **44**(10), 1132-1142 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1177/0091270004269521. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0091270004269521>

REGAZZI, M. B. et al. Altered disposition of pravastatin following concomitant drug therapy with cyclosporin A in transplant recipients. *Transplant Proc.* 1993, **25**(4), 2732-2734 [cit. 2021-11-30]. PMID: 8356729. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8356729/>

ROMAND, S. et al. Characterization of oxycodone in vitro metabolism by human cytochromes P450 and UDP-glucuronosyltransferases. *J Pharm Biomed Anal.* 2017, **144**, 129-137 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.09.024. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.09.024>

SAMER, C. F. et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol.* 2010, **160**(4), 907-918 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00673.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00673.x>

SHI, J. G. et al. The effect of CYP3A4 inhibition or induction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of orally administered ruxolitinib (INCB018424 phosphate) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2012, **52**(6), 809-818 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1177/0091270011405663. Dostupné z: <https://doi.org/10.1177/0091270011405663>

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

SPC ČR: Xarelto® (rivaroxaban), Bayer, 11/2021 Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_cs.pdf), staženo listopad 2021

SPC: Codein Slovakofarma® (kodein), Zentiva, 5/2019. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php>, staženo listopad 2021

SPC: Jakavi® (ruxolitinib), Novartis Europharm, 9/2021. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_cs.pdf), staženo listopad 2021

SPC: Multaq® (dronedaron), sanofi-aventis, 11/2021. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/multaq-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/multaq-epar-product-information_cs.pdf), staženo listopad 2021

SPC: Pradaxa® (dabigatran), Boehringer Ingelheim, 6/2021. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_cs.pdf), staženo listopad 2021

Study 100512. In: *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: NDA 21-400 (Amendment)*, Bayer Corporation, February 19, 2003, str. 28-34

Study FNM10004. GlaxoSmithKline group of companies, 2003. Dostupné z: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/FNM10004/1559/gsk-fnm10004-clinical-study-report-redact.pdf>

Study INT5189. In: *U.S. Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research: NDA 22-425 Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review*, str. 230-236. Dostupné z: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022425s000\\_ClinPharm\\_P2.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022425s000_ClinPharm_P2.pdf)

Study TAK 01-01-TL-375-008. In: *FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Ramelteon (TAK-375)*, Application Number 21-782, Takeda, 2004. Dostupné z: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2005/021782s000\\_Rozerem\\_biopharmr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/021782s000_Rozerem_biopharmr.pdf)

TORNIO, A. et al. Glucuronidation converts clopidogrel to a strong time-dependent inhibitor of CYP2C8: a phase II metabolite as a perpetrator of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2014, **96**(4), 498-507 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/clpt.2014.141. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.141>

TSENG, Elaine et al. Relative Contributions of Cytochrome CYP3A4 Versus CYP3A5 for CYP3A-cleared Drugs Assessed in vitro Using a CYP3A4-selective Inactivator (CYP3cide). *Drug Metab Dispos.* 2014, **42**(7), 1163-1173 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.114.057000. Dostupné z: <https://doi.org/10.1124/dmd.114.057000>

VENKATAKRISHNAN, K. et al. Application of the relative activity factor approach in scaling from heterologously expressed cytochromes p450 to human liver microsomes: studies on amitriptyline as a model substrate. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001, **297**(1), 326-337 [cit. 2021-11-30]. PMID: 11259560. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259560/>

VLASE, Laurian et al. Pharmacokinetic interaction between zolpidem and ciprofloxacin in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011, **35**(3-4), 83-87 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s13318-010-0014-9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s13318-010-0014-9>

VON MOLTKE, L. L. et al. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations. *Br J Clin Pharmacol.* 1999, **48**(1), 89-97 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00953.x. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00953.x>

WAGMANN, Lea et al. What is the contribution of human FMO3 in the N-oxygenation of selected therapeutic drugs and drugs of abuse? *Toxicol Lett.* 2016, **258**, 55-70 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.06.013. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.06.013>

YANG, Y. et al. Prediction of Cyclosporin-Mediated Drug Interaction Using Physiologically Based Pharmacokinetic Model Characterizing Interplay of Drug Transporters and Enzymes. *Int J Mol Sci.* 2020, **21**(19), 7023 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/ijms21197023. Dostupné z: [10.3390/ijms21197023](https://doi.org/10.3390/ijms21197023)

ZHAO, Tingting et al. Identifying the Dominant Contribution of Human Cytochrome P450 2J2 to the Metabolism of Rivaroxaban, an Oral Anticoagulant. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021, **1** [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s10557-020-07129-z. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07129-z>