

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 A

1.	Rozdělení, výskyt a význam lékových interakcí	7
1.1.	Rozdělení lékových interakcí	7
1.2.	Výskyt lékových interakcí v klinické praxi	27
1.3.	Lékové interakce a morbidita a mortalita	57
1.4.	Lékové interakce v ambulantní praxi	99
1.5.	Lékové interakce v lůžkové praxi	145
1.6.	Lékové interakce v lékárně	189
1.7.	Lékové interakce a patientský lékový záznam	223
1.8.	Právo a lékové interakce	239
2.	Farmakokinetické vlastnosti léku a lékové interakce	283
2.1.	Biologická dostupnost léků	287
2.2.	Expozice léku (plocha pod křivkou)	317
2.3.	Clearance léku	323
3.	Biotransformace a transport léků v organismu	343
3.1.	Biotransformace léků	343
3.1.1.	Biotransformace na cytochromu P-450	357
3.1.1.1.	CYP1A2	377
3.1.1.2.	CYP2A6	443
3.1.1.3.	CYP2B6	469
3.1.1.4.	CYP2C8	515
3.1.1.5.	CYP2C9	577
3.1.1.6.	CYP2C19	635
3.1.1.7.	CYP2D6	687
3.1.1.8.	CYP2E1	767
3.1.1.9.	CYP3A4	797
3.1.2.	Biotransformace na ostatních oxidázách	891
3.1.2.1.	FMO	893
3.1.2.2.	MAO	911
3.1.3.	Biotransformace konjugací	969
3.1.3.1.	UGT	975
3.1.3.2.	SULT	1071

Vážené čtenářky, vážení čtenáři,

dostává se Vám do rukou publikace Lékové interakce, která je logickým vyústěním a současně doplněním elektronické Databáze lékových interakcí DrugAgency® www.lekoveinterakce.cz. Důvodem k sepsání této publikace byl neutuchající zájem účastníků našich vzdělávacích kurzů, které pořádáme ve spolupráci s Českou lékárnickou komorou.

Vytyčili jsme si za cíl sepsat shrnutí aktuálního stavu problematiky lékových interakcí do celkem tří publikací, které budeme vydávat postupně. První část týkající se obecných aspektů lékových interakcí, již máte právě před sebou, je toho fyzickým důkazem. Druhá část se bude věnovat konkrétním lékovým interakcím lékových skupin. Třetí část se podrobněji zaměří na problematiku vzájemných interakcí léků s potravinami, přírodními látkami, rostlinnými přípravky a také nápoji.

Publikace Lékové interakce DrugAgency® jsou primárně určené lékařům a farmaceutům. Jejich ambicí je předložení dostatku informací tak, aby si čtenář mohl sám učinit závěry o lékových interakcích, jejich mechanismech, klinické závažnosti a dopadech na pacienty.

Opakovaně se setkáváme s názory, že lékové interakce v podstatě neexistují, neboť je klinický pracovník dosud nikdy neviděl. Na druhou stranu se také setkáváme s názory, že kombinaci příslušných léků není možné užívat, neboť je jejich souběžné podávání spojeno s klinicky významnou lékovou interakcí. Myslíme si, že oba tyto krajní postoje nevedou ku prospěchu pacienta. Tato publikace se snaží najít optimální bilanci mezi přílišným optimismem (lékové interakce neexistují) a přílišným pesimismem (interagující léky není možné podat). K lékovým interakcím dochází poměrně často. Avšak jen někdy je třeba provést některou z intervencí, a ještě méně často je takovou intervencí provést nezbytně nutné. Avšak riziko poškození zdraví pacienta by mělo být minimalizováno vždy, pokud je to možné.

Klinicky významným lékovým interakcím lze totiž téměř vždy předcházet, a v případech, kdy se není možné souběžnému podávání vyhnout, lze přijmout taková opatření, která minimalizují rizika pro pacienta. Každý den se však setkáváme s případy souběžného podávání klinicky významně interagujících léků bez managementu. Mladý organismus nezdědka překoná i závažné lékové interakce, avšak u seniorů, nebo naopak u malých dětí, mohou být stejné interakce rizikové. Lékové interakce nelze znát z paměti. Důvody jsou dány nejen jejich značným množstvím, ale také přímo explozivním nárůstem informací, které jsou s lékovými interakcemi spojeny. Principy lékových interakcí a jejich hlavní mechanismy

vzniku by měl znát každý lékař nebo farmaceut. Pro identifikaci konkrétních lékových interakcí by pak zdravotníci profesionálové měli používat „elektronické pomocníky“, které nejsou jen „obyčejný“ software, ale Státním ústavem pro kontrolu léčiv notifikovaným zdravotnickým prostředkem.

Při sepisování této publikace jsme byli vedeni upřímnou snahou zpracovat danou problematiku objektivně, dostatečně srozumitelně, výhradně bez matematických instrumentů a do větších podrobností, než je obvyklé. Pokud jsme se dopustili nesprávností nebo chyb, budeme Vám vděčni za zpětnou vazbu.

Přáli bychom si, aby tyto publikace přispěly ke zlepšení lékové bezpečnosti Vašich pacientů a Vám, vážení čtenáři, byly zdrojem informací a pomocníkem.

PharmDr. Josef Suchopár
MUDr. Michal Prokeš
Bc. Štěpán Suchopár

3. BIOTRANSFORMACE A TRANSPORT LÉKŮ

3.1. Biotransformace léků

3.1.1. Biotransformace na cytochromu P-450

3.1.1.1. CYP1A2

3.1.1.2. CYP2A6

3.1.1.3. CYP2B6

3.1.1.4. CYP2C8*3.1.1.4.1. Úvodní informace**3.1.1.4.2. Regulace CYP2C8**3.1.1.4.3. Polymorfismy CYP2C8**3.1.1.4.4. Substráty CYP2C8**3.1.1.4.5. Inhibitory CYP2C8**3.1.1.4.6. Induktory CYP2C8**3.1.1.4.7. Nejvýznamnější substráty a jejich klinicky významné lékové interakce CYP2C8**3.1.1.4.8. Odkazy na literaturu vhodnou k dalšímu studiu**3.1.1.4.9. Literatura*

3.1.1.5. CYP2C9

3.1.1.6. CYP2C19

3.1.1.7. CYP2D6

3.1.1.8. CYP2E1

3.1.1.9. CYP3A4

3.1.2. Biotransformace na ostatních oxidázách

3.1.2.1. FMO

3.1.2.2. MAO

3.1.3. Biotransformace konjugací

3.1.3.1. UGT

3.1.3.2. SULT

3.1.1.4 CYP2C8**3.1.1.4.1 Úvodní informace**

CYP2C8 je z hlediska lékových interakcí významný typ cytochromu P-450, rodiny CYP2C (spolu s CYP2C9, CYP2C8 a CYP2C19). Jedná se o monooxidázu, která

se podílí na metabolismu řady endogenních a exogenních substrátů, a to buď jejich N-dealkylací nebo jejich aromatickou hydroxylací. K endogenním substrátům patří kyselina arachidonová a některé další polynenasycené mastné kyseliny, retinoidy nebo některé steroidní hormony. Mezi lékové substráty CYP2C8 patří např. anti-malarika (amodiaquin, chlorochin, dapson), řada perorálních antidiabetik (repaglinid, pioglitazon, rosiglitazon, glibenklamid), statiny (cerivastatin, simvastatin, fluvastatin), protinádorové léky (paklitaxel, imatinib, enzalutamid), diuretika (torsemid) a dále např. amiodaron, ibuprofen, diklofenak, loperamid, montelukast, selexipag a řada dalších léků. Obecně jsou substráty CYP2C8 velké, slabě kyselé molekuly (Zanger a Schwab, 2013), např. řada glukuronidových metabolitů léků.

Pro klinické lékaře, zejména **pro praktické lékaře, a farmaceuty** v lékárnách lze informace o **CYP2C8** velmi stručně shrnout následovně:

- CYP2C8 je oxidáza, která se nachází **prakticky pouze v játrech**, její exprese v tenkém střevě je velmi malá (podíl na aktivitě CYP enterocyty činí < 1 %).
- Na CYP2C8 je metabolizováno **5 % léků**, které jsou v klinické praxi používány.
- Z lékových substrátů CYP2C8 patří k nejcitlivějším repaglinid, amodiaquin a také montelukast.
- Je známo kolem **50 inhibitorů CYP2C8**, z nichž gemfibrozil (v ČR a SR již neregistrovaný, ale dostupný v řadě zemí, např. Rakousku, Německu nebo Nizozemsku) a klopidogrel patří mezi sdílné inhibitory a např. deferasirox, trimetoprim, lapatinib, orfenadrin, teriflunomid, erlotinib, mifepriston, spironolakton patří mezi středně silné inhibitory.
- Je známo kolem **20 induktorů CYP2C8**, z nichž mezi nejsilnější patří rifampicin, secobarbital, fenobarbital, fenytoin, dabrafenib a karbamazepin,
- Lékové interakce založené na mechanismu inhibice nebo indukce CYP2C8 jsou relativně dobře prozkoumány (zejména díky perorálním antidiabetikům repaglinidu a pioglitazonu) a některé z nich jsou klinicky významné,
- Osud některých substrátů CYP2C8 v organismu může ovlivnit genetický polymorfismus, včetně klinického působení a výskytu nežádoucích účinků.

Zájemce odkazujeme na přehled **substrátů** CYP2C8, který je uveden v tabulce č. **3.1.1.4.2_1**, a přehled **inhibitorů** CYP2C8, který je uveden v tabulce č. **3.1.1.4.2_1**. Seznam **induktorů** je uveden v tabulce č. **3.1.1.4.2_3**, přičemž induktory jsou rozděleny na silné, středně silné a slabé. Seznam substrátů, inhibitorů a induktorů CYP2C9 je také přehledně uveden v příloze č. A/CYP2C8.

CYP2C8 je člen superrodiny cytochromu P-450, rodiny CYP2C (spolu s CYP2C9, CYP2C18 a CYP2C19) je monooxidáza, která se podílí na metabolismu řady endogenních a exogenních substrátů (Lai et al., 2009). Mezi endogenní substráty CYP2C8 patří např. steroidy, vitamíny a polynenasycené mastné kyseliny (např. kyselina arachidonová) za vzniku epoxidů nebo hydroxykyselin. Cestou CYP2C8 (a cestou

dalších „epoxidáz“ CYP2C9 a CYP2J2) vznikají z kyseliny arachidonové celkem 4 izomery kyseliny epoxyeikosatrienové, které hrají významnou roli v kardioprotekci a při regulaci krevního tlaku (Daikh et al., 1994). Také některé z dalších metabolitů kyseliny arachidonové, jako je např. kyselina 19-hydroxyeikosatetraenová (19-HETE), mají významný protektivní kardiovaskulární efekt (Fleming, 2014).

Jak již bylo uvedeno, k typickým substrátům CYP2C8 patří velké molekuly, které mají charakter slabých kyselin.

CYP2C8 je typ cytochromu P-450 se značným významem pro biotransformaci léků, mimo jiné perorálních antidiabetik a některých protinádorových léků. CYP2C8 je exprimován prakticky pouze v játrech (Naraharisetti et al., 2010) a jeho exprese v dalších tkáních (tenké střevo, nadledviny, myokard, plíce, CNS) je z hlediska lékových interakcí nevýznamná.

CYP2C8 je polymorfní. Některé polymorfismy, např. rs11572080 (CYP2C8*3), jsou spojeny se zvýšenou aktivitou CYP2C8. Jiné polymorfismy, např. rs11572103 (CYP2C8*2), jsou naopak spojeny se snížením aktivity CYP2C8. V případě citlivých substrátů CYP2C8 tak mohou polymorfismy vést ke snížení jejich účinku (CYP2C8*3) nebo naopak ke zvýšení jejich expozice i ke vzniku nežádoucích účinků či toxicity (CYP2C8*2).

Ve spojení s polymorfismy CYP2C8 (a CYP2C9) je diskutováno o zvýšení rizika gastrointestinálního krvácení u pacientů léčených nesteroidními antiflogistiky, jako je ibuprofen (Agúndez et al., 2009), avšak podle posledních prací není vliv polymorfismu CYP2C8 na osud ibuprofenu relevantní (Ochoa et al., 2015), zatímco v případě polymorfismu CYP2C9 je tomu naopak. Další podrobnosti k polymorfismům CYP2C8 uvádíme v kapitole č. 3.1.1.4.3.

CYP2C8 se podílí na přibližně 8 % aktivity mikrosomálního cytochromu P-450 (Totah a Rettie, 2005) a je na něm biotransformováno přibližně 5 % léků (Zanger a Schwab, 2013) používaných v klinické praxi, přičemž mezi substráty patří řada naprosto běžně používaných léků, jako např. ibuprofen, diklofenak, repaglinid, pioglitazon nebo desloratadin.

Existuje značné množství syntetických i přírodních substrátů, inhibitorů a induktorů CYP2C8. Ze syntetických inhibitorů CYP2C8 má v podmínkách ČR největší klinický význam antiagregans klopidogrel. Jedná se o lék s vysokou spotřebou (7,2 DDD/1000 obyvatel a den), užívaný k sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod. Tyto příhody postihují často zejména diabetiky a ti jsou často léčeni právě substráty CYP2C8, jako je repaglinid nebo pioglitazon. Riziko souběžného podávání klopidogrelu a uvedených antidiabetik spočívá v silném inhibičním působení klopidogrelu a ve zvýšení rizika vzniku hypoglykemických příhod.

Substráty CYP2C8 jsou velmi rozmanité a přehled jejich příkladů je uveden v kapitole č. 3.1.1.4.4.

3.1.1.4.2 Regulace CYP2C8

Regulace transkripce CYP2C8 je zajišťována řadou jaderných receptorů. Jedná se zejména o konstitutivní androstanový receptor (CAR), pregnanový X receptor (PXR), receptor pro vitamin D (VDR), glukokortikoidní receptor (GR), jaterní nukleární faktor 4 α a 3 γ (HNF4 α , respektive HNF3 γ) a s retinoidy související orphan receptory α a γ (ROR α a ROR γ) (Ferguson et al., 2005). Nejvýznamnější roli při regulaci exprese CYP2C8 hrají CAR a PXR (Chen a Goldstein, 2009). Agonisté uvedených receptorů vedou k up-regulaci CYP2C8. K up-regulaci CYP2C8 vede také aktivace PPAR α (Thomas et al., 2015a).

Down-regulaci CYP2C8 způsobuje zvýšená hladina interleukinu 1 β nebo 6 (Dickmann et al., 2012; Klein et al., 2015), respektive zvýšená hladina TNF α (Aitken a Morgan, 2007). Ukázalo se, že zvýšená aktivita CYP2C8 byla naopak schopna potlačit expresi prozánětlivých cytokinů, zejména IL-6 (Liu et al., 2014). Down-regulaci CYP2C8 může též navodit podávání kolchicinu, a to působením na glukokortikoidní receptor, který je odpovědný za up-regulaci CYP2C8 (Dvořák et al., 2003). Podobně vyvolává down-regulaci CYP2C8 podávání methylcholantrenu (Utgikar a Riddick, 2017), které vede ke klinicky významné up-regulaci (indukci) CYP1A1 a CYP1A2.

Aktivace PXR nebo CAR vhodnými ligandy může vést ke zvýšení exprese CYP2C8 i na více než 10násobek (rifampicin, estradiol), čímž může dojít ke klinicky významné změně rychlosti metabolizace endogenních i exogenních substrátů.

Nebyly nalezeny rozdíly v expresi CYP2C8 podle pohlaví nebo podle věku (Naraharisetti et al., 2010), i když aktivita CYP2C8 byla u žen o 22 % vyšší ($34,3 \pm 17,7$ pmol/mg proteinu u žen oproti $27,7 \pm 17,4$ pmol/mg proteinu u mužů), nebyl tento rozdíl statisticky významný. Autoři uvádějí, že aktivita CYP2C8 velmi dobře korelovala s aktivitou CYP3A4, což lze vysvětlit stejnými hlavními způsoby regulace obou typů cytochromu P-450 (CAR a PXR). Avšak aktivita CYP3A4 u žen byla v této studii v průměru o 57 % vyšší než u mužů. V těhotenství dochází v důsledku výrazného zvýšení hladin estrogenů i progesteronu ke zvýšení exprese CYP2C8. Samotné estrogeny mají na expresi CYP2C8 minimální vliv, progesteron však v závislosti na koncentraci zvyšuje expresi CYP2C8 1,4–9,2krát (Choi et al., 2013).

CYP2C8 je exprimován již časně prenatálně (od 7. týdne těhotenství) a počínaje druhým trimestrem dosahuje hodnot odpovídajících dospělým jedincům (Čížková et al., 2014), přičemž obdobné hodnoty byly zjištěny i pro další typy cytochromu P-450, které epoxidují polynenasycené mastné kyseliny (CYP2C9, CYP2C19 a CYP2J2). Metabolity kyseliny arachidonové se vedle regulace krevního tlaku patrně podílejí také na mitogenezi a buněčné signalizaci a vedle toho mohou chránit plod před embryotoxicitou kyseliny retinové (Johansson et al., 2014).

3.1.1.4.3 Polymorfismy CYP2C8

Je známo kolem 100 mononukleotidových polymorfismů CYP2C8. Pro polymorfismus rs11572103 nebo také CYP2C8*2 (c.805A>T), projevující se snížením aktivity CYP2C8, je charakteristický poměrně vysoký výskyt u africké populace (18–20 %) (Paganotti et al., 2011), s významnými rozdíly v jednotlivých afrických zemích (Paganotti et al., 2012), konkrétně např. v Mozambiku (Arnaldo et al., 2013), Zanzibaru (Cavaco et al., 2005), Tanzánii (Marwa et al., 2014), Ghaně (Kudzi et al., 2009), a zejména její severní části (Röwer et al., 2005), a velmi nízkým výskytem u kavkazské a asijské populace (0–1 %) (Speed et al., 2009; 1000 Genomes Project Consortium, 2012).

Polymorfismus rs11572080 nebo také CYP2C8*3 (c.416G>A), projevující se zvýšenou aktivitou CYP2C8, se vyskytuje u 9–11 % kavkazské populace, dále s velkou variabilitou výskytu od necelých 7 % na Faerských ostrovech (Halling et al., 2005) až po téměř 20 % v Portugalsku a Brazílii (Suarez-Kurtz et al., 2012), zatímco jeho výskyt u africké populace a východoasijské populace je minimální (< 1 %). V ČR se výskyt polymorfismů CYP2C8 blíží průměru kavkazské populace (Pechandová et al., 2012).

Polymorfismus rs1058930 nebo rs551515028 nebo také CYP2C8*4 (c.792C>G, respektive c.793G>A) se projevuje zvýšenou variabilitou aktivity CYP2C8, a má nejvyšší výskyt u kavkazské populace (5–6 %) a minimální výskyt u africké a asijské populace (< 1 %) (Speed et al., 2009).

Zatímco polymorfismus CYP2C8*2 je spojen se snížením clearance paklitaxelu o přibližně 50 % (Dai et al., 2001; Gao et al., 2010), amodiquinu až o 90 % (Parikh et al., 2007) nebo repaglinidu o přibližně 20 % (Yu et al., 2013), je polymorfismus CYP2C8*3 naopak spojován se zvýšením clearance repaglinidu nebo cerivastatinu (Kaspera et al., 2010), či dokonce s výrazným (násobným) zvýšením clearance pioglitazonu (Kaspera et al., 2011). V klinických studiích byla nalezena asociace mezi polymorfismem CYP2C8*3 a snížením plazmatických koncentrací repaglinidu (Niemi et al., 2003a), přičemž rozdíl v celkové expozici repaglinidu může činit až 50 % (Niemi et al., 2005). Podobně jako v případě repaglinidu může být ovlivněn osud i dalších antidiabetik metabolizovaných cestou CYP2C8, jako je pioglitazon (Aquilante et al., 2013a) nebo rosiglitazon (Kirchheiner et al., 2006). Změny farmakokinetických vlastností antidiabetik se pak promítají do kompenzace diabetu, která je vyjádřena jako hladina glykovaného hemoglobinu (Stage et al., 2013).

Také v případě polymorfismu CYP2C8*4 může být snížena clearance paklitaxelu (Singh et al., 2008), avšak v případě jiných substrátů CYP2C8, jako je cerivastatin, byly popsány odlišné důsledky (Kaspera et al., 2010).

Závěrem lze shrnout, že znalost polymorfismů CYP2C8 by se mohla uplatnit při racionalizaci terapie diabetu repaglinidem či pioglitazonem nebo by mohla

příspěť ke zvýšení bezpečnosti terapie paklitaxelem či enzalutamidem. Polymorfismy CYP2C8 pochopitelně ovlivňují též rozsah změn farmakokinetických vlastností substrátů CYP2C8 a tím i závažnost lékových interakcí. Jak již bylo uvedeno, polymorfismus CYP2C8**C* je spojen se zvýšenou aktivitou enzymu, což v případě pioglitazonu vede ke snížení jeho klinického efektu. Je-li takové snížení účinku kompenzováno zvýšenou dávkou pioglitazonu, pak je nasnadě, že podání silného inhibitoru CYP2C8, gemfibrozilu nebo klopidogrelu, povede k významnému omezení celkové clearance pioglitazonu a významnému zvýšení jeho expozice. To také bylo prokázáno v případě klinické studie prokazující lékovou interakci mezi pioglitazonem a gemfibrozilem.

V této studii se 30 zdravými dobrovolníky (Aquilante et al., 2013b), z nichž 15 mělo genotyp CYP2C8**3* a 15 genotyp CYP2C8**1*/**1*, byl podáván gemfibrozil v dávkách 600 mg 2krát denně po dobu 4 dnů, před zahájením podávání gemfibrozilu a spolu s jeho ranní dávkou ve 3. dni byla podána jednorázová dávka pioglitazonu ve výši 15 mg. Při podání samotného pioglitazonu byla plocha pod křivkou pioglitazonu u nositelů alely CYP2C8**3* v průměru zhruba o 30 % menší než u osob s genotypem CYP2C8**1*/**1*. U všech účastníků studie došlo ke zvýšení z plochy pod křivkou pioglitazonu v průměru na 4,3násobek s výraznou interindividuální variabilitou (rozmezí od 1,8násobku do 12,1násobku). U osob s genotypem CYP2C8**1*/**1* se plocha pod křivkou zvětšila v průměru na 3,3násobek (2,7–4,0násobek na 95% hladině spolehlivosti), u osob s genotypem CYP2C8**3* v průměru na 5,2násobek (2,7–6,0násobek na 95% hladině spolehlivosti).

3.1.1.4.4 Substráty CYP2C8

Substráty CYP2C8 jsou typicky lipofilní velké molekuly s charakterem slabé kyseliny. Dosud je známo více než 100 substrátů CYP2C8, u nichž může na podkladě souběžného podávání inhibitorů nebo induktorů docházet ke vzniku lékových interakcí. Přehled nejvýznamnějších substrátů CYP2C8 je uveden v tabulce č. 3.1.1.4.4_1. Odlišná citlivost vůči CYP2C8 je vyjádřena jako podíl dávky léku metabolizovaného cestou CYP2C8. Tento poměr se pohybuje od 5 % do 95 %. Vysoce citlivé substráty CYP2C8, jako je např. repaglinid, dasabuvir, montelukast nebo desloratadin, mají tento poměr > 70 %, a proto v kombinaci se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C8 poskytují klinicky závažné lékové interakce. Také další citlivé substráty CYP2C8 s poměrem 20–70 % (alitretinoin, amiodaron, chlorochin, isotretinoin, loperamid, paklitaxel, paritaprevir, pioglitazon, selexipag, treprostinil a zopiklon) mohou se silnými inhibitory CYP2C8, v našich podmínkách zejména s klopidogrelem, vést ke vzniku závažných lékových interakcí. O tom např. svědčí kazuistika neutropenie při souběžném podávání klopidogrelu a paklitaxelu.

Byla popsána kazuistika 60leté pacientky (Bergmann et al., 2016) léčené paklitaxelem v dávkách 60 mg 1krát týdně a klopidogrelem v dávkách 75 mg 1krát denně. Clearance paklitaxelu činila 238 l/hod, a byla tak o 38 % nižší ve srovnání s obvyklou hodnotou (385 l/hod). U pacientky došlo k závažné neutropenii v celkem 3 cyklech chemoterapie, přičemž pacientka byla vždy hospitalizována. Podávání klopidogrelu bylo ukončeno. *In vitro* bylo prokázáno, že koncentrace klopidogrel-glukuronidu 100 μM během 30minutové inkubace zabránil tvorbě 6-hydroxypaklitaxelu ze 77 %. Střední inhibiční koncentrace klopidogrel-glukuronidu vůči CYP2C8 činí 38 μM (Kahma et al., 2021). Jakkoliv se jedná o koncentrace vysoké, jmožou ve studiích *in vivo* u člověka způsobit klinicky významnou inhibici CYP2C8.

Takových případů ale bylo zaznamenáno více. Například japonští autoři popisují celkem 8 podobných pacientů (Shinoda et al., 2016) ve věku 62–78 let léčených paklitaxelem v dávkách 60–132,8 mg 1krát týdně a klopidogrelem v dávkách 75 mg 1krát denně. V den aplikace paklitaxelu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v počtu leukocytů nebo neutrofilů podle toho, zda pacienti užívali v daném cyklu chemoterapie klopidogrel, či nikoliv. Po 8 dnech byl zjištěn statisticky významně nižší počet neutrofilů. Všech 8 pacientů léčených kombinací paklitaxelu a klopidogrelem mělo neutropenii 3. stupně, 7 pacientů mělo neutropenii 4. stupně, u 4 pacientů se vyvinula febrilní neutropenie. Autoři uvádějí, že současné aplikaci paklitaxelu u pacientů léčených klopidogrelem je třeba se vyhnout.

V následné retrospektivní kohortové studii (Matsuo et al., 2017) byl sledován výskyt periferní neuropatie vyvolané paklitaxelem. Do studie bylo zahrnuto celkem 161 dospělých pacientů: 135 kontrol léčených pouze paklitaxelem, 9 pacientů dále souběžně léčených klopidogrelem a 17 pacientů dále souběžně léčených kyselinou acetylsalicylovou. Skupina pacientů souběžně léčených klopidogrelem měla větší zastoupení mužů a vyšší výskyt komorbidit (diabetes mellitus, dyslipidémie) než kontrolní skupina. Závažná periferní neuropatie vyvolaná paklitaxelem byla diagnostikována u 3 (2,2 %) a 2 (22,2 %) pacientů v kontrolní a „klopidogrelové“ skupině (poměr šancí: 12,0; $p = 0,013$). U žádného z pacientů léčených souběžně kyselinou acetylsalicylovou se závažná periferní neuropatie nevyskytla.

Ve farmakoepidemiologické studii bylo identifikováno 48 pacientů (Agergaard et al., 2017) léčených souběžně klopidogrelem a paklitaxelem a dalších 88 pacientů léčených souběžně paklitaxelem a kyselinou acetylsalicylovou. Výskyt periferní neuropatie byl retrospektivně vyhodnocen z lékařských záznamů. Celkový poměr

rizika mezi užíváním klopidogrelu a těžkou neuropatií vyvolanou paklitaxelem činil 1,7 (0,9–3,0 na 95% hladině spolehlivosti). V případě pacientů, kteří dostali vysoké kumulativní dávky paklitaxelu (≥ 1500 mg), činil poměr rizika 2,3 (1,1–4,5 na 95% hladině spolehlivosti). Autoři této práce uvádějí, že klopidogrel je spojen s klinicky relevantním zvýšeným rizikem neuropatie u pacientů léčených vysokými dávkami paklitaxelu.

Podobné výsledky, avšak ve spojení s výskytem neutropenie, může mít též souběžné podávání paklitaxelu s dalším inhibítozem CYP2C8 kandesartanem (Katsube et al., 2018). Ze 24 pacientů, kteří souběžně s kombinací paklitaxel/karboplatina užívali blokátory angiotenzinových AT1-receptorů (sartany), 6 užívalo kandesartan. U všech těchto pacientů došlo k rozvoji těžké neutropenie. Autoři vyslovují názor, že zjištěná data naznačují, že interakce léčivo–léčivo mezi kandesartanem a terapií kombinací paklitaxel/karboplatina je pravděpodobná. Na rozdíl od jiných sartanů by se při předepisování kandesartanu mělo vzít v úvahu možné zvýšené riziko rozvoje těžké neutropenie, je-li pacient léčen paklitaxelem.

Držitel rozhodnutí o registraci paklitaxelu v ČR uvádí: „*Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450. Proto se vzhledem k neexistenci farmakokinetických studií lékových interakcí doporučuje opatrnost při podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že inhibují CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. keto-konazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), neboť toxicita paklitaxelu může být zvýšena vzhledem k vyšší expozici paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že jsou induktory buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) se nedoporučuje, protože účinnost paklitaxelu může být narušena při nižší expozici paklitaxelu.*“ K tomu dodáváme, že gemfibrozil a klopidogrel jsou silné inhibitory CYP2C8 a z výše uvedených studií je zřejmé, že varování držitele rozhodnutí o registraci je zcela na místě.

Klopidogrel je silný inhibitor CYP2C8 *in vitro* s IC_{50} 2,8–53,6 μ M (ale také *in vivo*), významnou inhibiční aktivitu *in vitro* vykazuje též kandesartan (IC_{50} 36,2 μ M), a zejména jeho proléčivo kandesartan-cilexetin (IC_{50} 0,496 μ M), není však dosud známo, zda je kandesartan také silný inhibitor CYP2C8 *in vivo* (viz tabulka č. 3.1.1.4.5_1).

Jak bude podrobněji uvedeno v tabulkách č. 3.1.1.4.5_2 a 3.1.1.4.5_3, mezi inhibitory CYP2C8 patří též řada přírodních látek a extraktů z rostlin. Jednou z nich je kurkumin, jehož IC_{50} sice činí 129,7 μ M, avšak často je podáván ve velmi vysokých dávkách (> 10 g/den), jak ukazuje následující kazuistika.

Byla popsána kazuistika 67letého pacienta (Costa et al., 2018) s karcinómem plic léčeným kombinací paklitaxel/karboplatina aplikovanou 1krát za

dva měsíce. Pacient užíval potravinové doplňky jako je chlorela (v dávkách 520 mg denně), ostropestřec mariánský (v dávkách odpovídajících 13,5 mg silymarinu denně), síran zinečnatý (5,5 mg denně), selen (50 µg denně) a kurkumu v dávkách 15 g denně. Po prvním chemoterapeutickém cyklu nebyla pozorována žádná toxicita. Projevy závažné hepatotoxicity se objevily po zahájení užívání doplňků stravy. Bylo zjištěno, že chlorela byla kontaminována sinicemi (*Oscillatoriales*) a obsahovala 1,08 µg kyanotoxinu microcystin-LR (MC-LR) na gram produktu. Pacient tedy konzumoval asi kolem 0,01 µg MC-LR/kg/den. Autoři uzavírají, že kombinace paklitaxelu, kurkumu a kyanotoxinem kontaminované chlorely vedla k projevům akutní hepatotoxicity.

V případě některých substrátů CYP2C8 jsou dobře dokumentovány lékové interakce na podkladě inhibice nebo indukce CYP2C8, přičemž k nejčastěji používaným inhibitorům v takových studiích patří gemfibrozil a v poslední době též klopidogrel, k nejčastějším induktorům patří rifampicin.

Pro řadu substrátů bohužel nejsou k dispozici exaktní data o jejich afinitě k CYP2C8 *in vitro*, z experimentálních nebo humánních studií *in vivo* je však známo, že se jedná o substráty CYP2C8.

	K_m (µM)	podíl CYP2C8 na celkové biotransformaci (dle Backman et al., 2016) nebo MaH	zdroj
alitretinoin	7	20–70 %	(Marill et al., 2002)
aminofenazon	–	< 20 %	(Niwa et al., 1999)
amiodaron	5,22–8,6	20–70 %	(Ohyama et al., 2000; Soyama et al., 2002)
amitriptylin	–	< 5 %	(Venkatakrisnan et al., 2001)
amodiaquin	0,9–2,4	≥ 70 %	(Li et al., 2002)
anastrozol	86,8	< 20 %	(Kamdem et al., 2010)
apalutamid	–	50–60 %	(Van den Bergh et al., 2020)
apixaban	–	< 5 %	(Wang et al., 2010)
apremilast	–	< 10 %	(MaH)
atorvastatin	35,9	5–10 %	(Jacobsen et al., 2000)
azilsartan	–	< 20 %	(MaH)

bedaquilin	13,1	< 20 %	(Liu et al., 2014)
brigatinib	–	25–30 %	(MaH)
buprenorfin	12,4	5–10 %	(Picard et al., 2005)
buspiron	–	< 20 %	(Karlsson et al., 2013)
cerivastatin	23	≥ 70 %	(Kaspera et al., 2010)
cyklosporin	–	5–10 %	(Karlsson et al., 2013)
cilostazol	33,8	< 20 %	(Hiratsuka et al., 2007)
cisaprid	12,6	20–70 %	(Desta et al., 2001)
cyklofosfamid	–	< 20 %	(Chang et al., 1997)
dabrafenib	–	20–30 %	(Lawrence et al., 2014)
daprodustat	–	≥ 70 %	(Johnson et al., 2014)
dapson	58–75	< 20 %	(Winter et al., 2000)
dasabuvir	–	≥ 70 %	(King et al., 2017)
desloratadin	–	≥ 70 %	(Itkonen et al., 2019a)
diazepam	–	< 20 %	(Yang et al., 1998)
diklofenak	630	20–35 %	(Mancy et al., 1999)
diltiazem	–	20 %	(Sutton et al., 1997)
docetaxel	–	< 20 %	(Cresteil et al., 2002)
eltromabapag	–	< 20 %	(MaH)
enzalutamid	5,5	≥ 70 %	(MaH)
erlotinib	–	< 20 %	(Ling et al., 2006)
everolimus	–	< 20 %	(Picard et al., 2011)
febuxostat	–	< 20 %	(Mukoyoshi et al., 2008)
felodipin	–	< 20 %	(Karlsson et al., 2013)
fenazon	–	< 20 %	(Engel et al., 1996)
fenprokumon	3,78	< 20 %	(Ufer et al., 2004)
fenytoin	–	< 10 %	(Doecke et al., 1990)
fluoxetin	153,8–195	20–70 %	(Wang et al., 2014)
flutamid	–	< 20 %	(Kang et al., 2008)
fluvastatin	2,8	< 20 %	(Fischer et al., 1999)
glibenklamid	7,7–10,2	< 20 %	(Elliot et al., 2007; Zharikova et al., 2009)
gliklazid	346–984	< 20 %	(Elliot et al., 2007)
halofantrin	156	< 20 %	(Baune et al., 1999)
chlorochin	430	20–70 %	(Kim et al., 2003)
ibuprofen	3,5–74	20–70 %	(Hamman et al., 1997)
ifosfamid	–	< 20 %	(Chang et al., 1993)

imatinib	1,4–5	20–70 %	(Nebot et al., 2010; Khan et al., 2016)
isotretioin	13,8	20–70 %	(Rowbotham et al., 2010)
kabazitaxel	–	< 20 %	(MaH)
karbamazepin	757	< 20 %	(Cazali et al., 2003)
klozapin	–	< 20 %	(Linnet a Olesen, 1997)
kyselina tazarotenová	–	20–70 %	(Attar et al., 2003)
lansoprazol	–	< 20 %	(Pichard et al., 1995)
lapatinib	–	< 20 %	(Teng et al., 2010)
loperamid	11,3	20–70 %	(Kim et al., 2004)
macitentan	–	< 20 %	(Sidharta et al., 2015)
methadon	–	< 20 %	(Iribarne et al., 1996)
mirtazapin	–	< 20 %	(Störmer et al., 2000)
montelukast	0,014–0,31	≥ 70 %	(VandenBrink et al., 2011; Cardoso Jde et al., 2015)
morfin	4 800	< 5 %	(Projean et al., 2003)
naproxen	–	< 20 %	(Rodrigues et al., 1996)
nifedipin	–	< 20 %	(Karlsson et al., 2013)
nilotinib	–	< 20 %	(MaH)
olanzapin	30	20–70 %	(Korprasertthaworn et al., 2015)
olodaterol	–	20–70 %	(MaH)
ombitasvir	–	< 20 %	(Menon et al., 2015)
omeprazol	300	< 20 %	(Karam et al., 1996)
paklitaxel	2,33–27,6	20–70 %	(Hanioka et al., 2010; Fujino et al., 2001)
paritaprevir	–	20–70 %	(Menon et al., 2015)
pazopanib	–	< 20 %	(MaH)
perfenazin	28	< 20 %	(Olesen a Linnet, 2000)
pioglitazon	9,8–29,5	30–50 %	(Tornio et al., 2008; Muschler et al., 2009)
pitavastatin	–	< 20 %	(Fujino et al., 2004)
ponatinib	–	< 20 %	(MaH)
propofol	–	< 20 %	(Guitton et al., 1998)
repaglinid	2,8	≥ 70 %	(Kajosaari et al., 2005)
retinol (vitamin A)	71	< 20 %	(Leo et al., 1989)
riociguát	–	< 20 %	(MaH)
rosiglitazon	4,3–7,7	20–70 %	(Baldwin et al., 1999)
rotigotin	–	< 20 %	(MaH)

selegilin	82	< 20 %	(Hidestrand et al., 2001)
selexipag	6,5	aktivní metabolit: 20–70 %	(MaH)
sildenafil	–	< 20 %	(Karlsson et al., 2013)
simeprevir	–	< 20 %	(MaH)
simvastatin	88	< 20 %	(Prueksaritanont et al., 2003)
sirolimus	–	< 20 %	(Jacobsen et al., 2001)
sitagliptin	–	< 20 %	(Vincent et al., 2007)
sorafenib	–	5–10 %	(Flaherty et al., 2011)
sunitinib	–	< 20 %	(MaH)
takrolimus	–	< 20 %	(Karlsson et al., 2013)
tamoxifen	–	< 20 %	(Desta et al., 2004)
temazepam	–	< 20 %	(Yang et al., 1998)
terbinafin	13,6–26,4	< 20 %	(Vickers et al., 1999)
testosteron	–	< 20 %	(Waxman et al., 1991)
tofisopam	52	< 20 %	(Cameron et al., 2007)
tolbutamid	650	≥ 70 %	(Veronese et al., 1993)
torsemid	170–184	< 20 %	(Ong et al., 2000; Miners et al., 2000)
trabedektin	–	< 20 %	(Vermeir et al., 2009)
treprostinil	–	20–70 %	(MaH)
troglitazon	2,7	20–70 %	(Yamazaki et al., 1999)
verapamil	48,4	5–15 %	(Busse et al., 1995)
vortioxetin	–	< 20 %	(Chen et al., 2014)
zidovudin	–	< 20 %	(Eagling et al., 1994)
zopiklon	59–71	20–70 %	(Becquemont et al., 1999)

Tabulka č. 3.1.1.4.4_1

Příklady substrátů CYP2C8 in vitro

Poznámka: Je-li odkazováno na držitele rozhodnutí o registraci (MaH), pak lze příslušné údaje nalézt pod názvem daného léčivého přípravku buď na webových stránkách FDA (US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, <https://www.accessdata.fda.gov/>), nebo na webových stránkách EMA (EMA – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/>).

Na tomto místě uvádíme přehled nejvýznamnějších lékových interakcí, v jejichž mechanismu hraje rozhodující roli inhibice CYP2C8, tj. lékové interakce silnými inhibitory CYP2C8 gembibrozelem a klopidogrelem.

substrát	inhibitor	↑ AUC	↑ c _{max}	zdroj
apalutamid	gemfibrozil	44 %	32 %	(Study NCT02230033)
cerivastatin		559 %	307 %	(Backman et al., 2002)
dabrafenib		47 %	–	(Suttle et al., 2015)
dasabuvir		1 025 %	101 %	(Menon et al., 2015)
desloratadin		362 %	74 %	(Itkonen et al., 2019a)
enzalutamid		326 %	18 %	(Gibbons et al., 2015)
glimepirid		23 %	14 %	(Niemi et al., 2001)
ibuprofen		34 %	–	(Tornio et al., 2007)
loperamid		117 %	56 %	(Niemi et al., 2006)
montelukast		328 %	46 %	(Karonen et al., 2012)
nateglinid		47 %	30 %	(Niemi et al., 2005)
pioglitazon		250 %	6 %	(Jaakkola et al., 2005)
repaglinid		712 %	140 %	(Niemi et al., 2003b)
rosiglitazon		129 %	22 %	(Niemi et al., 2003c)
selexipag		96 %	39 %	(Bruderer et al., 2017)
aktivní metabolit		1 009 %	263 %	
zopiklon	97 %	62 %	(Tornio et al., 2006)	
dasabuvir	klopidogrel	370 %	–	(Itkonen et al., 2019b)
desloratadin		180 %	65 %	(Itkonen et al., 2019a)
methadon		29 %	36 %	(Fallah et al., 2016)
pioglitazon		110 %	350 %	(Itkonen et al., 2016)
repaglinid		408 %	153 %	(Tornio et al., 2014)

Tabulka č. 3.1.1.4.4_2

Příklady klinicky významných lékových interakcí založených na inhibici CYP2C8 gemfibrozilem nebo klopidogrelem

Induktory CYP2C8, jak bude podrobněji popsáno níže, snižují expozici substrátům CYP2C8, přičemž míra indukce je v případě CYP2C8 závislá na „síle induktoru“, jeho dávce a na genetickém polymorfismu, jak jsme již popsali v kapitole č. 3.1.1.1.4. Vybrali jsme celkem 3 citlivé substráty: repaglinid, pioglitazon a montelukast.

substrát	induktor	↓ AUC	↓ c _{max}	zdroj
repaglinid	lesinurat	31 %	27 %	(Trial#116)
	rifampicin	57–80 %	41–79 %	(Niemi et al., 2000; Bidstrup et al., 2004)
pioglitazon	rifampicin	54 %	5 %	(Jaakkola et al., 2006)
montelukast	fenobarbital	38 %	20 %	(Study #058, 1998)

Tabulka č. 3.1.1.4.4_3

Příklady klinicky významných lékových interakcí založených na indukci CYP2C8

3.1.1.4.5 Inhibitory CYP2C8

V současné době je známo kolem 100 inhibitorů CYP2C8, 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 dalších typů cytochromu P-450 (obvykle vedle CYP2C8 inhibují také CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4).

Typickým příkladem citlivého substrátů CYP2C8 je repaglinid, jehož držitel rozhodnutí o registraci v ČR uvádí, že souběžné podávání silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu je kontraindikováno a souběžnému podávání dalších silných nebo středně silných inhibitorů CYP2C8 je třeba se vyhnout. Není-li to možné, je nezbytné provádět pečlivé klinické monitorování, včetně sledování hladiny glykémie.

K nejvíce prozkoumaným inhibitorům CYP2C8 patří již výše zmíněný gemfibrozil, dále pak klopidogrel, deferasirox, trimethoprim a teriflunomid.

Populační vliv inhibice CYP2C8 byl popsán pro repaglinid nebo nateglinid při jejich souběžném podávání s klopidogrelem (Wei et al., 2019). V této případové studii byly jednotlivé příhody definovány buď jako nutnost hospitalizace, nebo návštěva pohotovostní služby, v obou případech z důvodu symptomatické hypoglykémie. Ke každému případu byly přiřazeny cca 4 kontroly (dle věku, pohlaví a typu užívaného glinidu). Logistickou regresí bylo stanoveno riziko vzniku závažné hypoglykemické příhody na 2,42násobek (1,75–3,35 na 95% hladině spolehlivosti). Autoři této studie dospěli k závěru, že souběžné podávání klopidogrelu (inhibitoru CYP2C8) vede ke klinicky významnému zvýšení rizika hypoglykémie u diabetiků léčených glinidy.

Zcela nedávno byly publikovány výsledky další prospektivní populační studie (Akagi et al., 2020). Průměrné hodnoty preprandiální glykémie (před snídaní) ve skupině pacientů léčených repaglinidem v kombinaci s klopidogrelem poklesly o $43,6 \pm 33,6$ mg/dl ve srovnání s podáváním samotného repaglinidu, tj. o 25 %. V případě minimálních hladin glykémie došlo při kombinaci repaglinidu s klopidogrelem k poklesu dokonce o $51,9 \pm 47,5$ mg/dl, tj. o 35,7 %. Naproti tomu

v případě mitiglinidu (v ČR neregistrovaný glinid) došlo k poklesu průměrné preprandiální glykémie pouze o $11,6 \pm 30,0$ mg/dl. Hypoglykémie byla pozorována u 6 z 15 pacientů ve skupině souběžně užívající repaglinid s klopido-grelem, ale pouze u 1 z 15 pacientů ve skupině souběžně užívající mitiglinid s klopido-grelem a u žádného z pacientů ve skupině léčené pouze repaglinidem.

Přehled inhibitorů CYP2C8, jejich střední inhibiční koncentrace (IC_{50}) a inhibiční konstanty K_i je uveden v tabulce č. 3.1.1.4.5_1.

	IC_{50} (μM)	K_i (μM)	zdroj
abirateron	1,6	–	(MaH)
afatinib	–	94,8	(MaH)
alisertib	16,3	–	(Pusalkar et al., 2014)
alitretinoin	17,6	20,2	(Attar et al., 2003)
amenamevir	69	–	(Dennison et al., 2018)
amlodipin	4–10,7	–	(Floyd et al., 2012; Walsky et al., 2005a)
amodiaquin	1,9–>100	–	(VandenBrink et al., 2011)
anastrozol	48	10	(Grimm a Dyroff, 1997)
anidalifungin	12	–	(Damle et al., 2009)
apomorfin	1–10	–	(Salminen et al., 2011)
apremilast	56	–	(MaH)
atazanavir	–	2,1	(MaH)
atorvastatin	21,9–55,7	15,9	(Jenkins et al., 2011; Tornio et al., 2005; Schelleman et al., 2014)
axitinib	–	0,5	(MaH)
azilsartan	3,5	–	(MaH)
belinostat	100	–	(MaH)
PX106507	13,8	–	(MaH)
bezafibrát	74	–	(Fujino et al., 2003)
cefuroxim-axetil	11,1	–	(Walsky et al., 2005a)
celecoxib	5,4–15,9	3,1–54,4	(Walsky et al., 2005a; VandenBrink et al., 2011)
ceritinib	0,6	4,86	(MaH)
cerivastatin	29,8	4,2–77,4	(VandenBrink et al., 2011)
cerivastatin-lakton	44,3	–	(Sakaeda et al., 2006)
cyklosporin	79	–	(Yoshida et al., 2012)
cimetidin	250	–	(Monsarrat et al., 1997)

ciprofibrát	441	–	(Fujino et al., 2003)
dabrafenib	8,2	–	(Lawrence et al., 2014)
dalcetrapib	1,5	–	(Derks et al., 2009)
danazol	1,95	–	(Lee et al., 2012)
dasabuvir	17	–	(MaH)
dasatinib	12–38,6	6,31	(MaH) a (Wang et al., 2014)
deferasirox	100	–	(MaH)
dexamethason	12	–	(Walsky et al., 2005a)
diklofenak	54	–	(Jenkins et al., 2011)
diklofenak- glukuronid	14	–	(Jenkins et al., 2011)
diltiazem	25–124	–	(Floyd et al., 2012)
doxorubicin	2	64,8	(Monsarrat et al., 1997; Bun et al., 2003)
duloxetin	60–180	–	(MaH; Paris et al., 2009)
duvelisib	–	1,1	(MaH)
efavirenz	4	6,05	(Xu a Desta, 2013)
eltrombapag	24,8	–	(MaH)
enzalutamid	10	5,5	(MaH)
erlotinib	6,17–9,5	4–5,8	(Dong et al., 2011; Kim et al., 2013; Wang et al., 2014)
esomeprazol	31	–	(Zvyaga et al., 2012)
ethionamid	110	–	(Shimokawa et al., 2015)
etravirin	–	19,6	(MaH)
exemestan	13,5	–	(Walsky et al., 2005a)
febuxostat	–	20	(Naik et al., 2012)
felodipin	0,73–1,2	–	(Walsky et al., 2005a)
fenofibrát	2,39–288	–	(Walsky et al., 2005a; Fujino et al., 2003)
flutikason	0,58	–	(MaH)
fluvastatin	15,1–70	18,9	(Sakaeda et al., 2006; Tornio et al., 2005; Walsky et al., 2005a)
gefitinib	12,3	8,69	(Filppula et al., 2014; Wang et al., 2014)
gemfibrozil	29,5–>250	9,3–>100	(Shitara et al., 2004; Wang et al., 2002; Vanden-Brink et al., 2011)
gemfibrozil- glukuronid	8,1	–	(Kahma et al., 2021)
glibenklamid	10,8	–	(Walsky et al., 2005a)

glipizid	338,2	–	(Schelleman et al., 2014)
chinin	–	11	(Ong et al., 2000)
chlormpromazin	22,2	–	(Nigori et al., 2015)
ibrutinib	–	12,03	(MaH)
idelalisib	13	–	(MaH)
imatinib	15,7–25,9	8,4	(Filippula et al., 2012; Kim et al., 2013)
indakaterol	30	–	(Madan et al., 2007)
indometacin	88	–	(Jenkins et al., 2011)
indometacin- glukuronid	26	–	(Jenkins et al., 2011)
irbesartan	9,73–18	–	(Walsky et al., 2005a; Floyd et al., 2012)
isotretinoin	15,1	66,2	(Attar et al., 2003)
isradipin	5	–	(Lee et al., 2012)
itrakonazol	31	–	(Yoshida et al., 2012)
ivakaftor	3,8	3,4	(MaH)
kabozantinib	3,8–6,4	4,6	(Lacy et al., 2015; Nguyen et al., 2015)
kanagliflozin	75	–	(MaH)
kandesartan-cilexetil	0,496	–	(Walsky et al., 2005a)
kandesartan	36,2	–	(Walsky et al., 2005a)
kandesartan- glukuronid	18,9	–	(Katsube et al., 2021)
karvedilol	16,6	–	(Walsky et al., 2005a)
ketokonazol	2,45–87,7	2,5	(Lee et al., 2012; Ong et al., 2000; Turpeinen et al., 2005)
ketoprofen-glukuronid	26	–	(Jenkins et al., 2011)
klofazimin	14,1	–	(Walsky et al., 2005a)
klopidogrel	2,8–53,6	–	(Floyd et al., 2012; Hagihara et al., 2008)
klopidogrel- glukuronid	38	–	(Kahma et al., 2021)
klotrimazol	0,725	0,19–2,5	(Walsky et al., 2005a; VandenBrink et al., 2011)
kobicistat	30,1	–	(MaH)
kyselina mefenámová	14,9	–	(Jenkins et al., 2011)
mefenamát- glukuronid	8,5	–	(Jenkins et al., 2011)
lansoprazol	55	–	(Floyd et al., 2012)
lapatinib	–	0,6	(MaH)

laropitant	6,5	–	(Schwartz et al., 2009)
lasoxifen	8,1	–	(Moller et al., 2006)
lenvatinib	10,1	10,1	(MaH)
levothyroxin	3,3	–	(Walsky et al., 2005a)
loperamid	24	–	(Nirogi et al., 2014)
lopinavir	4,1	–	(Parikh et al., 2007)
loratadin	2,95–3,36	–	(Walsky et al., 2005a; Lee et al., 2012)
losartan	12,9	–	(Walsky et al., 2005a)
lovastatin	9,1–79,9	2,8–18,8	(Walsky et al., 2005a; Sakaeda et al., 2006; VandenBrink et al., 2011)
macitentan	21	–	(Sakaeda et al., 2006)
medroxyprogesteron	7,49	0,79–8,2	(Walsky et al., 2005a; VandenBrink et al., 2011)
methoxsalen	10	–	(Dierks et al., 2001)
methylprednisolon	25,4	–	(Walsky et al., 2005a)
midazolam	–	18	(Ong et al., 2000)
momethason-furoát	0,327–0,813	–	(Walsky et al., 2005a)
montelukast	0,00922–2	0,00922–0,15	(Walsky et al., 2005a; Walsky et al., 2005b)
montelukast-sulfoxid	0,05	–	(Giri et al., 2018)
montelukast-sulfon	0,02	–	(Giri et al., 2018)
nebivolol	–	55	(MaH)
nefazodon	23,2	–	(Walsky et al., 2005a)
netupitant	50,43	–	(MaH)
N-desmethylnetupitant	4,74	–	(MaH)
nifedipin	3,5–23	1,5–9,5	(Walsky et al., 2005a; Gao et al., 2010)
nikardipin	1,56	7,1	(Nakamura et al., 2005; Lee et al., 2012)
nilotinib	0,235	0,1–0,9	(MaH; Kim et al., 2013)
nystatin	12,7	–	(Walsky et al., 2005a)
ombitasvir	7,4	–	(MaH)
orfenadrin	249,1	–	(Sai et al., 2000)
ospemifen	36,4	–	(Turpienen et al., 2013)
oxybutynin	4,5	–	(Walsky et al., 2005a)
paklitaxel	14,9–24	5,4–89,8	(Walsky et al., 2005a; Attar et al., 2003; VandenBrink et al., 2011)

pasireotid	50	–	(MaH)
pazopamid	10	–	(MaH)
pioglitazon	9,38–16	1,69–37,6	(Walsky et al., 2005a; VandenBrink et al., 2011)
pitavastatin	57	–	(Sakaeda et al., 2006)
ponatinib	6,1	3,05	(MaH)
promethazin	23	–	(Nigori et al., 2014)
propoxyfen	18–32	–	(Floyd et al., 2012)
protionamid	57,6	–	(Shimokawa et al., 2015)
pyrimethamin	45,1	–	(Parikh et al., 2007)
quetiapin	20	–	(Nigori et al., 2014)
rabeprazol	12	–	(Walsky et al., 2005a)
raloxifen	–	0,26	(VandenBrink et al., 2012)
ranitidin	3,1	–	(Nigori et al., 2014)
regorafenib	1,7	0,6	(MaH)
repaglinid	–	27,1	(VandenBrink et al., 2011)
rifampicin	–	30,2	(Kajosaari et al., 2005)
rifapentin	115	–	(Shimokawa et al., 2015)
rilpivirin	13,2–19,1	10	(Walsky et al., 2005a)
ripretinib	–	0,06	(MaH)
N-desmethylri- pratinib	–	0,15	(MaH)
ritonavir	1–5,5	–	(Walsky et al., 2005a; O'Donnell et al., 2007)
rofekoxib	95	–	(Floyd et al., 2012)
rosiglitazon	2,7–26,3	1,4–28,6	(Walsky et al., 2005a; Kim et al., 2005; VandenBrink et al., 2011)
salmeterol	1,87	–	(Sakaeda et al., 2006)
saquinavir	1,8	–	(Parikh et al., 2007)
selexipag	3,6	–	(MaH)
ACT-333679	15	–	(MaH)
sertralin	15–350	7,8–>100	(Walsky et al., 2005a; VandenBrink et al., 2011)
simeprevir	36,8	–	(MaH)
simvastatin	3,7–28	3,3–12,3	(Walsky et al., 2005a; VandenBrink et al., 2011; Tornio et al., 2005)
simvastatin- glukuronid	3,8	–	(Jenkins et al., 2011)
sitaxentan	1,58	–	(Erve et al., 2013)

sorafenib	–	1–2	(MaH)
spironolakton	6,99	–	(Walsky et al., 2005a)
stiripentol	37,1	35	(Cazali et al., 2003)
sulfafenazol	–	0,42–63	(Hamman et al., 1997; Mancy et al., 1996)
sunitinib	–	28	(MaH)
suvorexant	15	–	(MaH)
tamoxifen	2,3–14,3	2,6–12,2	(Lee et al., 2012; VandenBrink et al., 2011; Walsky et al., 2005a)
telithromycin	87	–	(Yoshida et al., 2012)
temsirolimus	–	27	(MaH)
terbinafin	150	–	(Vickers et al., 1999)
terfenadin	–	5	(Ong et al., 2000)
teriflunomid	0,174–0,219	0,1–0,15	(MaH)
tiklopidin	29–100	–	(Ha-Duong et al., 2001; Nigori et al., 2014)
tipranavir	2,1	–	(Parikh et al., 2007)
tolbutamid	–	2,37	(Rahman et al., 1994)
trametinib	0,34	–	(MaH)
tranlycypromin	12,1–113	–	(Walsky et al., 2005a; O'Donnell et al., 2007)
tretinoin	–	27	(Rahman et al., 1994)
triamcinolon	19,3	20,4–>100	(Walsky et al., 2005a; VandenBrink et al., 2011)
triazolam	25	–	(Ong et al., 2000)
triklabendazol	3,31	–	(Giri et al., 2018)
triklabendazol-sulfoxid	8,95	–	(Giri et al., 2018)
triklabendazol-sulfon	1,05	–	(Giri et al., 2018)
trimethoprim	4,5–71	8,5–>100	(Dinger et al., 2014; VandenBrink et al., 2011)
troglitazon	1–5	0,3	(Yamazaki et al., 2000)
troleandomycin	953	–	(Sai et al., 2000)
tukatinib	0,17	–	(MaH)
ulipristal	2,6	–	(MaH)
valdecoxib	15	–	(Walsky et al., 2005a)
vemurafenib	12	–	(MaH)
vilazodon	1,8	0,46	(MaH)
vinblastin	100	–	(Monsarrat et al., 1997)
vinkristin	8	–	(Monsarrat et al., 1997)

vismogenib	–	6	(Wong et al., 2009; LoRusso et al., 2013)
vorapaxar	1,5	0,86	(Chen et al., 2014)
vortioxetin	–	9,43	(MaH)
voxelotor	–	0,8	(MaH)
zabrunitinib	4,03	–	(MaH)
zafirlukast	0,014–0,78	–	(Nigori et al., 2014; Walsky et al., 2005a)

Tabulka č. 3.2.1.4.5_2

Příklady inhibitorů CYP2C8 *in vitro*

Poznámka: Je-li odkazováno na držitele rozhodnutí o registraci (MaH), pak lze příslušné údaje nalézt pod názvem daného léčivého přípravku buď na webových stránkách FDA (US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, <https://www.accessdata.fda.gov/>), nebo na webových stránkách EMA (EMA – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/>).

Značné množství inhibitorů CYP2C8 má charakter „přírodních“ látek, jejich příklady jsou uvedeny v tabulce č. 3.1.1.4.5_3. Některé z těchto inhibitorů jsou účinné nejen *in vitro*, ale také *in vivo*, přičemž příslušné lékové interakce mohou být klinicky významné. Příklady uvádíme v kapitole 3.1.1.4 Klinicky významné závažné lékové interakce CYP2C8, a to na příkladu paklitaxelu.

Na tomto místě pouze předešleme, že se na konečném výsledku lékové interakce spolupodílí nejen inhibice CYP2C8, ale často i inhibice CYP3A4 a případně i P-glykoproteinu. Je však zřejmé, že zvýšení expozice paklitaxelu o 100 % nebo i více v případě jeho nitrožilní aplikace je klinicky jistě vysoce významné.

	IC ₅₀ (μ M)	K _i (μ M)	zdroj
3-isomangostin	0,64	–	(Foti et al., 2009)
6-gingerol	6,5	–	(Mukkavilli et al., 2014)
6-shogaol	0,8	–	(Mukkavilli et al., 2014)
8-gingerol	0,7	–	(Mukkavilli et al., 2014)
10-gingerol	0,7	–	(Mukkavilli et al., 2014)
amentoflavon	–	0,083	(Park et al., 2020)
aschntin	–	10,2	(Kwon et al., 2016)
cedrol	41	–	(Jeong et al., 2014)
diosmetin	–	3,13	(Quintieri et al., 2011)
epigalokatechin-galát	10,9	6,8	(Misaka et al., 2013)
eupatilin	104,9	–	(Ji et al., 2010)
fargesin	4	10,7	(Kim et al., 2017)
fisetin	10,8	4,1	(Václavíková et al., 2003; Shrestha et al., 2018)

gartanin	6,28	–	(Foti et al., 2009)
geraldol	–	11,5	(Shrestha et al., 2018)
hesperidin	274,7	–	(Pang et al., 2012)
hesperetin	68,5	–	(Quintieri et al., 2011)
honokiol	8,9	–	(Jeong et al., 2013)
hyperforin	56	–	(Hokkanen et al., 2011)
isosilibinin	1,64	–	(Albassam et al., 2017)
isosilybin B	2,67	–	(Albassam et al., 2017)
isoxantohumul	0,2	–	(Yuan et al., 2014)
korybulin	10-100	–	(Salminen et al., 2011)
korydalin	10-100	–	(Salminen et al., 2011)
kurkumin	129,7	–	(Mach et al., 2010)
kyselina boswelová	8,7	–	(Unger a Frank, 2004)
kyselina elagová	13,99	–	(Kaneko et al., 2013)
kyselina salvionová A	–	2,5	(Xu et al., 2018)
kyselina salvionová C	–	4,82	(Xu et al., 2018)
β -lapachon	3,8	–	(Kim et al., 2013)
luteolin	82	–	(Pang et al., 2012)
α -mangostin	0,88	–	(Foti et al., 2009)
β -mangostin	8,39	–	(Foti et al., 2009)
morin	17,3	–	(Václavíková et al., 2003)
polyfenoly z guajáve	1,41	–	(Kaneko et al., 2013)
pterostilben	3	–	(Albassam a Frye, 2019)
quercetin	1,6–29,5	0,029	(McClue a Stuart, 2008; Donato et al., 2004; Teng et al., 2010; VandenBrink et al., 2011; Walsky et al., 2005a)
resveratrol	26,5	16,2–20,7	(Václavíková et al., 2003)
robustaflavon	–	0,084	(Park et al., 2020)
selagilelin	0,5	–	(Heo et al., 2017)
selamariscin A	–	0,018	(Park et al., 2020)
silymarin	100	–	(Doehmer et al., 2008)
tanshinon	–	4,2	(Xu et al., 2018)
tilirosid	12,1	–	(Sun et al., 2010)

Tabulka č. 3.1.1.4.5_3

Příklady definovaných „přirodních“ inhibitorů CYP2C8 in vitro

Také extrakty z rostlin mohou mít inhibiční efekt vůči CYP2C8. Příklady uvádíme v tabulce č. 3.1.1.4.5_4.

	IC ₅₀ (μM)	K _i (μM)	zdroj
brusinky (prášek)	24,7	–	(Albassam et al., 2015)
extrakt z gymnemy lesní	13,58	–	(Rammohan et al., 2016)
extrakt z chmele	0,8	–	(Yuan et al., 2014)
extrakt z ibišku	424	–	(Johnson S. et al., 2013)
extrakt z labisie	2,39–352,3	–	(Pan et al., 2012)
extrakt z lékořice	14,36–17,06	–	(Li et al., 2015)
extrakt z listů guajáve	18,16	–	(Kaneko et al., 2013)
extrakt z ostrapestřce	–	8,35	(Doehmer et al., 2011)
extrakt z tvrzeně	192	–	(Fasinu et al., 2013a)
extrakt ze zázvoru	122,5	–	(Mukkavilli et al., 2014)
extrakt ze zeleného čaje	4,5	–	(Misaka et al., 2013)
extrakt ze žen-šenu	17,4	–	(Zheng et al., 2014)
kozlík lékařský	523,3	–	(Sevior et al., 2010)
pryskyřice z chmele (xanthohumol)	1,1	–	(Yuan et al., 2014)
přeslička rolní	93	–	(Sevior et al., 2010)
řimbaba obecná	104–126	–	(Unger and Frank, 2004)
serenoa plazivá	8	–	(Sevior et al., 2010)
smlíнець japonský	237,1	–	(Ji et al., 2013)
<i>Sutherlandia frutescens</i>	22,4	–	(Fasinu et al., 2013b)
šťáva z karamboly	2,2	–	(Zhang et al., 2007)

Tabulka č. 3.1.1.4.5_4

Příklady rostlinných extraktů a rostlin jako inhibitorů CYP2C8 in vitro

3.1.1.4.6 Induktory CYP2C8

Rifampicin je silný induktor CYP2C8, který zvyšuje expresi mRNA CYP2C8 až 12krát a obsah CYP2C8 proteinu v játrech až 17krát (Raucy et al., 2002). Dále je známo 15–20 dalších slabých až středně silných lékových induktorů a několik induktorů „přírodních“, z nichž některé v kombinaci se substráty CYP2C8 vedou ke klinicky významným lékovým interakcím.

V tabulce č. 3.1.1.4.6_1 uvádíme přehled induktorů CYP2C8.

	induktor	zvýšení exprese mRNA	zdroj
cyklofosamid	slabý	1,5–2krát	(Chang et al., 1997; Tripathi et al., 2017)
dexamethason	střední	3–5krát	(Gerbal-Chaloin et al., 2001; Raucy et al., 2002; (Zhang et al., 2016)
fenobarbital	střední	3–7krát	(Madan et al., 2003; Chang et al., 1997; Zhang et al., 2016)
fenofibrát	střední	2–6krát	(Prueksaritanont et al., 2005)
fenytoin	slabý	1,5–2,5krát	(Ferguson et al., 2005; Zhang et al., 2016)
gemfibrozil	slabý až střední	1,1–5krát	(Prueksaritanont et al., 2005)
idelalisib	střední	3,9krát	(Komoroski et al., 2005)
ifosfamid	slabý	2krát	(Ferguson et al., 2005)
karbamazepin	střední	3–4krát	(Zhang et al., 2016)
klotrimazol	slabý	2–3krát	(Zhang et al., 2016)
kyselina klofibrová	střední	2–6krát	(Prueksaritanont et al., 2005)
lesinurad	střední	2–5krát	(Gillen et al., 2017)
nelfinavir	střední	5krát	(Dixit et al., 2007)
nifedipin	střední	4–5krát	(Zhang et al., 2016)
paklitaxel	střední	5krát	(Ferguson et al., 2005)
pioglitazon	slabý	2–3krát	(Zhang et al., 2016)
probenecid	slabý	2–3krát	(Kim et al., 2005; Zhang et al., 2016)
progesteron	střední	1,4–9,2krát	(Choi et al., 2013)
ritonavir	střední	2–7krát	(Dixit et al., 2007)
rosiglitazon	střední	3–4krát	(Zhang et al., 2016)
sulfinyprazon	střední	5–6krát	(Zhang et al., 2016)
tasimelteon	střední	4krát	(Thomas et al., 2015b)
troglitazon	střední	5krát	(Zhang et al., 2016)
rifampicin	silný	4–12krát	(Raucy et al., 2002; Prueksaritanont et al., 2005; Rana et al., 2010; Zhang et al., 2016)

Tabulka č. 3.1.1.4.6_1

Příklady induktorů CYP2C8 in vitro

Nástup indukce je obecně pozvolný a trvá přibližně 7 dnů (např. Anderson, 1998; Spina a Italiano, 2015). Indukce pak při pravidelném podávání induktoru dosahuje maxima za 1–3 týdny. Indukční efekt přetrvává obecně 1–3 týdny, je označován jako deindukce, avšak v případě některých induktorů může přetrvávat i podstatně déle. Např. extrémně dlouhý biologický poločas má středně silný induktor CYP2C8

teriflunomid nebo jeho proléčivo leflunomid (19 dnů, respektive 14 dnů), a proto není možné počítat s krátkou dobou deindukce, naopak deindukce v takovém případě může trvat i 2–3 měsíce.

Také v případě fenobarbitalu je třeba mít na paměti, že má dlouhý biologický poločas, a to 64–151 h po opakovaném podávání dospělým epileptikům s hepatální eufunkcí (Browne et al., 1985), a jím navozená indukce může přetrvávat 2–4 týdny po skončení jeho podávání (Døssing et al., 1983). Obdobná délka trvání deindukce platí i pro karbamazepin. V případě karbamazepinu je třeba také mít na paměti, že intenzita indukce patrně závisí na velikosti dávek karbamazepinu (Tomson et al., 1989; Bernus et al., 1996). Plného rozvoje indukce může být dosaženo až za 15–17 týdnů podávání karbamazepinu (Mannheimer et al., 2016) a trvání deindukce, tj. období, v němž postupně odezní indukce enzymů po vysazení karbamazepinu, je interindividuálně různé. Podle některých autorů (Punyawudho et al., 2009) by deindukce měla být dokončena do 2 týdnů, avšak podle jiných autorů (Kopeček a Potměšil, 2017) nemusí být dokončena ani po 3 týdnech po ukončení podávání karbamazepinu.

Také v případě rifampicinu klinicky významná indukce biotransformačních enzymů přetrvá 1–2 týdny, avšak i déle po ukončení podávání rifampicinu. Kompletní deindukce CYP1A2 trvá přibližně 1 měsíc po ukončení podávání rifampicinu, odhadovaný poločas deindukce v případě CYP3A4 je přibližně 8 dnů (Reitman et al., 2011).

3.1.1.4.7 Nejvýznamnější substráty a jejich klinicky významné lékové interakce CYP2C8

Řadu lékových interakcí založených na mechanismus inhibice nebo indukce CYP2C8 jsme již popsali v části věnované substrátům CYP2C8 (viz kapitola č. 3.1.1.4.4.). V této části bude podrobněji popsána problematika lékových interakcí léků, které patří mezi substráty, případně inhibitory nebo induktory CYP2C8.

Ke klinicky významným substrátům CYP2C8 lze zařadit vedle repaglinidu a dasabuviru ještě alitretinoin, amiodaron, desloratadin, chlorochin, isotretinoin, loperamid, montelukast, paklitaxel, paritaprevir, pioglitazon, selexipag, treprostinil a zopiklon. U všech těchto léků činí podíl metabolizovaný cestou CYP2C8 nejméně 20 %, u většiny pak více než 50 %.

Ke klinicky významným inhibitorům CYP2C8 lze zařadit především silně působící gemfibrozil a klopidogrel. Přesnější je ale informace, že inhibiční efekt mají hlavně jejich glukuronidy. Klinicky významné lékové interakce ale mohou poskytovat i některé středně silné inhibitory CYP2C8, zejména deferasirox, trimetoprim,

lapatinib, orfenadrin, teriflunomid, salmeterol, tamoxifen, erlotinib, mifepriston nebo spironolakton.

Ke klinicky významným induktorům CYP2C8 lze zařadit rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, dexamethason a fibráty (včetně fenofibrátu).

Informace zprostředkované držiteli rozhodnutí o registraci uváděné v SPC jsou kvalitativně i kvantitativně značně rozdílné. Repaglinid jako substrát CYP2B8 má informace potřebné k zajištění bezpečné terapie v SPC uvedeny, v případě loperamidu je pak v SPC uvedeno, že gemfibrozil zvyšuje expozici loperamidu 2násobně inhibicí CYP2C8 a až 13násobně v případě souběžného podávání spolu s inhibíto-rem CYP3A4 itrakonazolem. Co se týče repaglinidu, SPC obsahuje informaci o riziku jiných inhibitorů CYP2C8 než je gemfibrozil (považovaný za kontraindikovaný) a výslovně upozorňuje na rizika spojená s duální inhibicí CYP2C8 a CYP3A4, v pří- padě imodia taková upozornění uvedena nejsou. Ještě méně vyhovující jsou infor- mace uvedené v příbalových letácích. Z nich se pacient, který si zakoupí loperamid, v zásadě nedozví žádnou relevantní informaci, vyjma upozornění, že má informovat svého lékaře nebo lékárníka o užívaných lécích.

a. repaglinid

Držitel rozhodnutí o registraci repaglinidu považuje současné podávání silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu za kontraindikované. V případě dalšího silného in- hibitoru CYP2C8 klopidogrelu pak uvádí, že je třeba vyvarovat se jeho současného podávání s repaglinidem.

Problematicke CYP2C8 je v SPC věnována značná pozornost, což je vzhledem k charakteru repaglinidu a jeho mechanismu účinku obzvláště důležité.

Držitel rozhodnutí o registraci repaglinidu např. uvádí: „Údaje *in vitro* ukazují, že repaglinid je metabolizován převážně CYP2C8, ale také CYP3A4. Klinické údaje získané u zdra- vých dobrovolníků podporují roli CYP2C8 jako nejdůležitějšího enzymu účastnícího se metaboli- smu repaglinidu a méně důležitou roli CYP3A4. Avšak relativní přínos CYP3A4 může být větší, je-li CYP2C8 inhibován. Proto užitím léčivých látek, které ovlivňují tyto enzymy cytochromu P-450, a to buď cestou inhibice, nebo indukce, mohou být metabolismus a tím i clearance repagli- nidu změněny. Speciální pozornosti je třeba, jestliže jsou s repaglinidem podávány inhibitory jak CYP2C8, tak CYP3A4 současně.“

Repaglinid by mohl být modelovým příkladem pro dávkovou korekci v důsledku souběžného podávání inhibitorů nebo induktorů CYP2C8. Korekční faktor pro re- paglinid při souběžném podávání induktorů je kolem 2, to znamená, že dávky repag- linidu by se měly zvýšit přibližně na 2násobek původních hodnot, zatímco korekční faktor u silných inhibitorů CYP2C8, jako je právě gemfibrozil nebo klopidogrel. Je výrazně nižší než 0,25, takže ani podání čtvrtiny původní dávky nemusí být zárukou,

že redukce dávky je dostatečná a takto zvolená dávka nevyvolá hypoglykemickou příhodu. Z tohoto důvodu je souběžné podávání gemfibrozilu kontraindikované a souběžnému podávání klopidogrelu se doporučuje se vyvarovat. V případě středně silných inhibitorů činí korekční faktor 0,25–0,5, a tak je třeba dávky snížit na polovinu, nebo dokonce až na čtvrtinu, a to optimálně dle monitorování glykémie.

Je nezbytné mít na paměti, že vedle zvýšení expozice repaglinidu vedou inhibitory CYP2C8 též k výraznému prodloužení biologického poločasu repaglinidu (3násobnému v případě gemfibrozilu a 2násobnému v případě klopidogrelu), což může vést k protražované hypoglykémii.

inhibitor	↑ AUC	↑ C _{max}	zdroj
deferasirox	131 %	60 %	(Skerjanec et al., 2010)
gemfibrozil	712 %	140 %	(Niemi et al., 2003a)
klopidogrel	408 %	153 %	(Tornio et al., 2014)
teriflunomid	128 %	64 %	(Study 1932)
trimethoprim	64 %	40 %	(Niemi et al., 2003d)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_1
Příklady lékových interakcí
repaglinidu na podkladě
inhibice CYP2C8

b. pioglitazon

Držitel rozhodnutí o registraci pioglitazonu výslovně uvádí, že hlavní metabolickou cestou pioglitazonu je oxidace na CYP2C8 za vzniku hydroxypioglitazonu a keto-pioglitazonu.

Držitel rozhodnutí o registraci pioglitazonu uvádí: „Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem má za následek trojnásobné zvýšení AUC pioglitazonu. Vzhledem k možnému zvýšení výskytu nežádoucích účinků souvisejících s dávkou může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie. Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení AUC pioglitazonu o 54 %. Pokud je podáván pioglitazon společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. Je zapotřebí důkladná kontrola glykémie.“

Souběžné podávání silného inhibitoru CYP2A8 gemfibrozilu vede ke 3násobnému zvýšení expozice pioglitazonu a souběžné podávání pioglitazonu se silným induktorem CYP2C8 vede ke snížení expozice pioglitazonu přibližně na polovinu. Z těchto důvodů je vhodné upravit při souběžném podávání silných inhibitorů nebo induktorů dávky pioglitazonu.

Držitel rozhodnutí o registraci pioglitazonu se vůbec nezmiňuje o případných opatřeních při souběžném podávání dalšího silného inhibitoru CYP2C8 klopidogrelu, přičemž taková souběžná terapie je vcelku nasnadě. Přitom klopidogrel zvyšuje

expozici pioglitazonu o více než 2násobek a zejména zvyšuje jeho maximální plazmatické koncentrace o více než 3násobek, současně téměř 2násobně prodlouží jeho biologický poločas (Itkonen et al., 2016).

inhibitor	↑ AUC	↑ c _{max}	zdroj
gemfibrozil	250 %	6 %	(Jaakkola et al., 2005)
klopidogrel	110 %	350 %	(Itkonen et al., 2016)
trimethoprim	42 %	–	(Tornio et al., 2008)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_2
Příklady lékových interakcí
pioglitazonu na podkladě
inhibice CYP2C8

c. selexipag

Držitel rozhodnutí o registraci selexipagu považuje souběžné podávání silných inhibitorů CYP2C8 (jako příklad uvádí gemfibrozil) za kontraindikované.

Dále uvádí:

„Inhibitory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg gemfibrozilu dvakrát denně, což je silný inhibitor CYP2C8, se expozice selexipagu zvýšila přibližně dvakrát, zatímco expozice aktivnímu metabolitu, který se velkou měrou podílí na účinku, se zvýšila přibližně 11krát. Současné podávání přípravku Upravi se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozil) je kontraindikováno.

Souběžné podávání přípravku Upravi a klopidogrelu (nasyčovací dávka 300 mg nebo udržovací dávka 75 mg jednou denně), středně silného inhibitoru CYP2C8, nemělo žádný relevantní vliv na vystavení účinkům přípravku selexipagu, ale vystavení účinkům aktivního metabolitu se tím zvýšilo po podání nasyčovací dávky zhruba 2,2krát, po podání udržovací dávky zhruba 2,7krát. Četnost dávkování přípravku Upravi při souběžném podávání středně silných inhibitorů CYP2C8 (např. klopidogrelu, deferasiroxi nebo teriflunomid) by měla být snížena na jednou denně. Po ukončení podávání středně silného inhibitoru CYP2C8 je třeba se vrátit k dávkování přípravku Upravi dvakrát denně.

Induktory CYP2C8

Za přítomnosti 600 mg rifampicinu dvakrát denně, což je induktor CYP2C8 (a enzymů UGT), se expozice selexipagu nezměnila, zatímco expozice aktivnímu metabolitu se snížila na polovinu. Úprava dávky selexipagu může být nutná při současném podávání induktorů CYP2C8 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin).“

Držitel rozhodnutí o registraci selexipagu tak v SPC uvádí velmi restriktivní opatření v případě souběžného podávání silných inhibitorů a induktorů CYP2C8.

inhibitor	↑ AUC	↑ c _{max}	zdroj
gemfibrozil	96 %	39 %	(Bruderer et al., 2017)
aktivní metabolit	1 009 %	263 %	
klopidogrel	106–170 %	69–90 %	(Axelsen et al., 2020)
aktivní metabolit	–	288 %	

Tabulka č. 3.1.1.4.8_3

Příklady lékových interakcí selexipagu na podkladě inhibice CYP2C8

d. paklitaxel

Držitel rozhodnutí o registraci paklitaxelu v ČR uvádí: „Metabolismus paklitaxelu je částečně katalyzován izoenzymy CYP2C8 a CYP3A4 cytochromu P450. Proto se vzhledem k neexistenci farmakokinetických studií lékových interakcí doporučuje opatrnost při podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že inhibují CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. ketokonazol a jiná imidazolová antimykotika, erythromycin, fluoxetin, gemfibrozil, klopidogrel, cimetidin, ritonavir, sachinavir, indinavir a nelfinavir), neboť toxicita paklitaxelu může být zvýšena vzhledem k vyšší expozici paklitaxelu. Podávání paklitaxelu současně s léky, o nichž je známo, že jsou induktory buď CYP2C8, nebo CYP3A4 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin, efavirenz, nevirapin) se nedoporučuje, protože účinnost paklitaxelu může být narušena při nižší expozici paklitaxelu.“

Paklitaxel je substrát CYP2C8, CYP3A4 a P-glykoproteinu. Jeho expozici proto zvyšují jejich inhibitory a snižují jejich induktory. Vedle řady publikovaných klinických studií prokazujících lékovou interakci paklitaxelu s induktory (fenobarbital, karbamazepin) a inhibitory (ketokonazol, ritonavir) byly v minulosti též publikovány výsledky řady experimentálních studií, provedených na potkanech, které ukazují na ovlivnění farmakokinetických vlastností paklitaxelu rostlinnými přípravky.

inhibitor	AUC	c _{max}	zdroj
genistein	↑ 55 %	↑ 67 %	(Li a Choi, 2007)
Jia-Wei-Xiao-Yao-San *	↓ 34 %	↓ 31 %	(Hou et al., 2016)
lékořice	↓ 11 %	–	(Ha et al., 2020)
morin	↑ 30–70 %	↑ 70–90 %	(Choi et al., 2006)
naringin **	–	–	(Choi a Shin, 2005)

quercetin ***	–	–	(Choi et al., 2004)
schizandra	↑ 93 %	↑ 94 %	(Jin et al., 2011) (první řádek perorální paklitaxel, druhý řádek nitrožilně aplikovaný paklitaxel)
	↑ 30 %	–	
schizandrol B	↑ 181 %	↑ 163 %	(Jin et al., 2010)
silibinin	↑ 66–102 %	↑ 53 %	(Lee a Choi, 2010)
silymarin#	–	–	(Park et al., 2012)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_4

Příklady lékových interakcí paklitaxelu na podkladě inhibice CYP2C8

Poznámka: *Jia-Wei-Xiao-Yao-San je tradiční čínská medicína používaná při terapii karcinomu prsu, tvoří jí směs různých částí (kořen, odděnek) následujících rostlin: *Angelica sinensis*, *Atractylodes macrocephala*, *Paeonia lactiflora*, *Bupleurum chinensis* nebo *Bupleurum scorzonerifolium*, *Poria cocos*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Paeonia suffruticosa*, *Gardenia jasminoides*, *Zingiber officinale*, *Mentha haplocalyx*. ** Zvýšení biologické dostupnosti perorálně podaného paklitaxelu o 69 %. *** Zvýšení biologické dostupnosti perorálně podaného paklitaxelu o 16 %. #Zvýšení biologické dostupnosti perorálně podaného paklitaxelu na 3násobek.

e. dasabuvir

Držitel rozhodnutí o registraci dasabuviru výslovně uvádí, že dasabuvir je převážně metabolizován cestou CYP2C8 s menším příspěvkem CYP3A4.

Držitel rozhodnutí o registraci dasabuviru uvádí: „Společné podávání dasabuviru s léčivými přípravky, které inhibují CYP2C8 (např. teriflunomid, deferasirox), může zvýšit plazmatické koncentrace dasabuviru. Silné inhibitory CYP2C8 jsou u dasabuviru kontraindikovány. Společné podávání dasabuviru s léčivými přípravky, které jsou středně silnými nebo silnými enzymovými induktory, bude mít pravděpodobně za následek snížení koncentrace dasabuviru v plazmě a snížení jeho terapeutického účinku.

Dasabuvir je substrátem P-gp a BCRP a jeho hlavní metabolit M1 je substrátem OCT1 in vitro. Neočekává se, že by inhibice P-gp a BCRP měla za následek klinicky relevantní zvýšení expozice dasabuviru. Metabolit dasabuviru M1 byl kvantifikován ve všech studiích lékových interakcí. Změny v expozici metabolitu obecně odpovídaly změnám pozorovaným u dasabuviru, kromě studií s inhibitorem CYP2C8, gemfibrozilem, kde se expozice metabolitu snížily až o 95 %, a induktorem CYP3A, karbamazepinem, kde se expozice metabolitu snížily pouze nanejvýš o 39 %.“

Mezi kontraindikované inhibitory CYP2C8 zařazuje jako příklad gemfibrozil a za kontraindikované induktory CYP2C8 pak uvádí karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, efavirenz, nevirapin, etravirin, enzalutamid, mitotan, rifampicin a třezalku tečkovanou. Jak vyplývá z tabulky č. 3.1.1.4.6_1, náleží jen část z těchto příkladů

k induktorům CYP2C8, ostatní (např. mitotan nebo nevirapin či etravirin) jsou induktory CYP3A4.

Držitel rozhodnutí o registraci dasabuviru tak v SPC uvádí velmi restriktivní opatření v případě souběžného podávání silných inhibitorů a induktorů CYP2C8.

inhibitor	↑ AUC	↑ c _{max}	zdroj
gemfibrozil	1 030 %	101 %	(Menon et al., 2015)
klopidogrel	180–370 %	90 %	(Shebley et al., 2017; Itkonen et al., 2019b)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_5

Příklady lékových interakcí dasabuviru na podkladě inhibice CYP2C8

f. montelukast

Také držitel rozhodnutí o registraci montelukastu uvádí, že montelukast je převážně metabolizován cestou CYP2C8 s menším příspěvkem CYP3A4 a CYP2C9.

Držitel rozhodnutí o registraci montelukastu uvádí: „Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) montelukastu byla u subjektů, kterým byl současně podáván fenobarbital, snížena přibližně o 40 %. Jelikož je montelukast metabolizován CYP 3A4, 2C8 a 2C9, je zejména u dětí potřebná opatrnost při jeho podávání spolu s induktory CYP 3A4, 2C8 a 2C9, jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

In vitro studie ukázaly, že montelukast je účinným inhibitorem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (sondovací reprezentant substrátu léčiv metabolizovaných převážně CYP 2C8) však prokázala, že montelukast CYP 2C8 *in vivo* neinhibuje.

U montelukastu se tudíž nepředpokládá, že by metabolismus léčiv metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu) výrazně narušoval.

In vitro studie prokázaly, že montelukast je substrátem CYP 2C8 a do menší míry také 2C9 a 3A4. V klinické studii lékových interakcí zahrnující montelukast a gemfibrozil (což je inhibitor jak CYP 2C8, tak 2C9) zvyšoval gemfibrozil systémovou expozici montelukastu 4,4krát. Při současném podávání s gemfibrozilem nebo s jinými silnými inhibitory CYP 2C8 není rutinní úprava dávkování montelukastu potřebná, ale lékař si musí být vědom možnosti zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Na základě údajů *in vitro* se klinicky významné lékové interakce se slabšími inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprimem) nepředpokládají. Současné podávání montelukastu s itra-konazolem, silným inhibitorem CYP 3A4, nevedlo k významnému zvýšení systémové expozice montelukastu.“

Montelukast s největší pravděpodobností není citlivý substrát CYP2C8 *in vivo*, i když souběžné podávání silného inhibitoru gemfibrozilu vede ke zvýšení expozice

o 328 % a k prodloužení jeho biologického poločasu z 6,4 hodiny na 13 hodin, nedochází ke klinicky významnému zvýšení maximálních plazmatických koncentrací (zvýšení pouze o 46 %).

inhibitor	↑ AUC	↑ C _{max}	zdroj
gemfibrozil	328 %	46 %	(Karonen et al., 2012)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_6

Příklady lékových interakcí montelukastu na podkladě inhibice CYP2C8

g. enzalutamid

Držitel rozhodnutí o registraci enzalutamidu uvádí, že je enzalutamid převážně metabolizován cestou CYP2C8 s menším příspěvkem CYP3A4.

Držitel rozhodnutí o registraci enzalutamidu uvádí: „CYP2C8 hraje důležitou úlohu při eliminaci enzalutamidu a při tvorbě jeho aktivního metabolitu. Po perorálním podání silného inhibitoru CYP2C8 gemfibrozilu (600 mg dvakrát denně) zdravým mužským subjektům došlo ke zvýšení hodnoty AUC u enzalutamidu o 326 %, zatímco hodnota C_{max} enzalutamidu se snížila o 18 %. Hodnota AUC pro volný enzalutamid včetně volného aktivního metabolitu se zvýšila o 77 %, zatímco hodnota C_{max} se snížila o 19 %. Během léčby enzalutamidem je třeba se vyhnout silným inhibitorům (např. gemfibrozil) CYP2C8 nebo je používat s opatrností. Pokud pacientům musí být současně podáván silný inhibitor CYP2C8, má být dávka enzalutamidu snížena na 80 mg jednou denně.

Po perorálním podání středně silného induktoru CYP2C8 a silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg jednou denně) zdravým mužským subjektům se hodnota AUC pro enzalutamid včetně aktivního metabolitu snížila o 37 %, zatímco hodnota C_{max} zůstala beze změny. Při podávání Xtandi současně s induktory CYP2C8 a CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky.“

Je tedy třeba mít na paměti, že souběžné podávání enzalutamidu se silnými inhibitory CYP2C8 je důvodem pro snížení dávkování enzalutamidu z obvyklých 160 mg 1krát denně na 80 mg 1krát denně.

inhibitor	↑ AUC	↑ C _{max}	zdroj
gemfibrozil	326 %	18 %	(Gibbons et al., 2015)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_7

Příklady lékových interakcí enzalutamidu na podkladě inhibice CYP2C8

h. loperamid

Držitel rozhodnutí o registraci loperamidu se k metabolizaci loperamidu konkrétně nevyjadřuje, uvádí však: „Současné užívání loperamidu (jednotlivé dávky 4 mg) a itrakonazolu,

inhibitoru CYP3A4 a P-glykoproteinu, způsobuje 3–4násobné zvýšení plazmatických koncentrací loperamidu. Inhibitor CYP2C8 gemfibrozil zvyšuje ve stejné studii loperamid přibližně dvojnásobně. Kombinace itraconazolu a gemfibrozilu způsobuje 4násobné zvýšení vrcholových plazmatických hladin loperamidu a 13násobné zvýšení celkové plazmatické expozice. Tato zvýšení nesouvisela s účinkem na centrální nervový systém (CNS), měřeno psychomotorickými testy (např. subjektivní ospalosti a testem Digit Symbol Substitution Test).“

Loperamid se biotransformuje cestou CYP3A4 a CYP2C8 na N-desmethyl-loperamid, přičemž jak inhibitory CYP3A4, tak i inhibitory CYP2C8 zvyšují jeho expozici. Jsou-li souběžně podávány inhibitory obou typů cytochromu P-450, dochází k poměrně dramatickému 13násobnému zvýšení expozice loperamidu. Průnik loperamidu do CNS, a tedy projevy centrálních nežádoucích účinků nesouvisí s inhibicí metabolismu, ale s transportním systémem P-glykoproteinu, jehož je loperamid citlivým substrátem. Inhibitory P-glykoproteinu zvyšují průnik loperamidu do CNS a při současném podávání silných inhibitorů se loperamid stává centrálně působícím opioidem. Doplňujeme, že léková interakce loperamidu se silnými inhibitory P-glykoproteinu je klinicky významná. Pro více podrobností k lékovým interakcím loperamidu na podkladě inhibice P-glykoproteinu viz kapitola 3.2.2.1 P-glykoprotein.

K souběžnému podávání inhibitorů CYP2C8 (např. klopidogrelu a idelalisibu) s loperamidem může docházet poměrně často, neboť jedním z nejčastějších nežádoucích účinků idelalisibu je průjem, a u pacientů s nádorovým onemocněním, včetně leukémie, je riziko tromboembolických komplikací zvýšeno.

inhibitor	↑ AUC	↑ c_{max}	zdroj
gemfibrozil	326 %	18 %	(Niemi et al., 2006)
trimethoprim	89 %	101 %	(Kamali a Huang, 1996)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_8

Příklady lékových interakcí loperamidu na podkladě inhibice CYP2C8

Loperamid může představovat značné potenciální riziko lékových interakcí, protože je poměrně citlivý substrát CYP3A4, CYP2C8 a P-glykoproteinu. Zejména inhibice P-glykoproteinu je rizikem zvýšení vstupu loperamidu do CNS (Fullerton et al., 2005). Loperamid však navíc může navodit komorové arytmie typu torsade de pointes (Swank et al., 2017), a to především při předávkování nebo při zvýšení expozice v důsledku lékových interakcí. Přitom je upozorňováno, že jeho centrální účinky lze snadno zvrátit naloxonem, zatímco prodloužení intervalu QT nikoliv, a aplikace magnésia je v případě loperamidu méně účinná (White, 2019).

Při výdeji loperamidu v lékárně (jako volně prodejného léku) je proto potřebné věnovat pozornost současně užívaným lékům, zejména inhibitorům CYP2C8,

a možnosti duální inhibice CYP2C8 a CYP3A4 (např. při souběžné terapii klopidogrelem a verapamilem). V případě závažné lékové interakce, kterou by např. podávání kombinace loperamid–klopidogrel–verapamil mohlo být, je nezbytné pacienta upozornit, aby raději neřídil motorová vozidla.

i. cerivastatin

Cerivastatin je zástupce hypolipidemik ze skupiny statinů, který byl v roce 2001 držitelem rozhodnutí o registraci (společností Bayer) celosvětově dobrovolně stažen z trhu z důvodu zvýšeného výskytu fatálních rhabdomyolýz. Ukázalo se, že je cerivastatin substrát CYP2C8 s menším přispěním CYP3A4. Ačkoliv cerivastatin již není na trhu v žádné zemi, uvádíme jej na tomto místě z edukačních důvodů. Cerivastatin je totiž příkladem léku, který opustil trh kvůli absenci informací o jeho bezpečnosti a jejich podcenění v době, kdy již byly alespoň částečně dostupné.

Teprve po stažení z trhu byla publikována studie se zdravými dobrovolníky, která potvrdila lékovou interakci mezi cerivastatinem a gemfibrozilem (Backman et al., 2002). V této studii byl podáván gemfibrozil v dávkách 600 mg 2krát denně, nebo bylo podáváno placebo po dobu 3 dnů, 3. den studie byla podána jednorázová dávka cerivastatinu ve výši 0,3 mg. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou cerivastatinu na 559 %, cerivastatin-laktonu na 440 % a metabolitu M-1 na 435 % a ke zvýšení maximálních plazmatických koncentrací cerivastatinu na 307 %, cerivastatin-laktonu na 181 % a metabolitu M-1 na 261 %. Současně došlo ke snížení plochy pod křivkou metabolitu M-23 (který je biotransformován prostřednictvím CYP2C8) na 22 % a ke snížení jeho maximálních plazmatických koncentrací na 16 %.

Cerivastatin byl uveden na trh v Evropské unii v roce 1997 (poprvé v dubnu ve Spojeném království) a v USA v únoru 1998 a stal se široce klinicky používaným statinem. Do 8. srpna 2001 obdržel držitel rozhodnutí o registraci celkem 5 667 hlášení nežádoucích reakcí v souvislosti s podáváním cerivastatinu. Z toho bylo 1 307 případů (23 %) potvrzené rhabdomyolýzy a 1 603 případů nepotvrzené rhabdomyolýzy (28 %). 8. srpna 2001 oznámil držitel rozhodnutí o registraci stažení cerivastatinu z trhu v USA a ve státech Evropské unie. Od uvedení na trh do konce září 2001 bylo celosvětově oznámeno 99 případů úmrtí v souvislosti s podáváním cerivastatinu.

V 52 % smrt pravděpodobně souvisela s rhabdomyolýzou, ve 33,7 % možná souvisela s rhabdomyolýzou a ve 14,3 % nesouvisela s rhabdomyolýzou (byla jiné etiologie). K září 2001 bylo v databázi nežádoucích reakcí WHO zaznamenáno 546 případů rhabdomyolýzy související s cerivastatinem. Frekvence hlášení byla větší než u jiných statinů a zrychlovala se s časem. Ve 302 z uvedených 546 případů (55 %) se rhabdomyolýza vyskytla při souběžné terapii cerivastatinem a gemfibrozilem. Nápadný byl rovněž vysoký výskyt rhabdomyolýzy při souběžném použití cerivastatinu a klopidogrelu: z 45 případů hlášených nežádoucích reakcí při souběžném použití těchto

dvou léčiv šlo ve 20 případech (44 %) o rhabdomyolýzu. Kromě toho bylo mezi zhruba 700 000 uživatelů cerivastatinu v USA ohlášeno 385 nefatálních případů rhabdomyolýzy, která si většinou vyžádala hospitalizaci (Furberg a Pitt, 2001).

V září 2002 zveřejnila Evropská léková agentura (tehdy EMEA, nyní EMA) detailní rozbor bezpečnosti cerivastatinu založený na výsledcích klinických studií a farmakoepidemiologických studií a zkušeností po uvedení na trh. Z tohoto rozboru vyplynulo, že cerivastatin je sice účinným léčivem hyperlipidemií, nepředstavuje však speciální terapeutický přínos oproti srovnatelným léčivům a riziko rhabdomyolýzy při podávání cerivastatinu roste se zvětšující se dávkou. Navíc riziko rhabdomyolýzy stoupá při souběžné terapii gemfibrozilem nebo klopidogrelem, přičemž tyto interakce nelze uspokojivě vysvětlit způsobem biotransformace dotyčných léčiv. Dále je v rozboru uvedeno, že profil lékových interakcí cerivastatinu je nepředvídatelný a vyloučení kopreskripcí potenciálně interagujících léčiv je v praxi nemožné a poměr mezi riziky a přínosy cerivastatinu je nepříznivý. Závěrem EMEA doporučila zrušit schválení cerivastatinu k léčebnému použití. Vzhledem ke skutečnosti, že podávání cerivastatinu i gemfibrozilu vede ke zvýšení rizika výskytu myopatií nebo rhabdomyolýzy a v minulosti byly opakovaně popsány případy myopatií nebo rhabdomyolýzy u pacientů léčených současně statiny a fibráty (nejvyšší riziko takové lékové interakce bylo zaznamenáno právě při současném podávání cerivastatinu a gemfibrozilu), uváděl držitel rozhodnutí o registraci cerivastatinu, že současné podávání cerivastatinu s gemfibrozilem je kontraindikované.

Cerivastatin tak byl stažen z trhu, přičemž jedním z důvodů byly jeho lékové interakce se silnými inhibitory CYP2C8 gemfibrozilem a klopidogrelem.

inhibitor	↑ AUC	↑ C _{max}	zdroj
gemfibrozil	559 %	307 %	(Backman et al., 2002)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_9

Příklady lékových interakcí cerivastatinu na podkladě inhibice CYP2C8

j. daprodustat

Daprodustat (GSK1278863) působí jako inhibitor prolylhydroxylázy HIF, čímž zvyšuje endogenní produkci erytropoetinu. V ČR a SR není dosud registrován, registraci lze očekávat vzhledem k tomu, že již byly provedeny studie fáze 3 u dospělých a EMA vyslovila kladné stanovisko k zahájení studií u dětí. Aktuálně je registrován v Japonsku a je indikován k léčbě anémie doprovázející chronické onemocnění ledvin. Daprodustat je mimořádně citlivý substrát CYP2C8 (s malým příspěvkem CYP3A4), o čemž svědčí 18,6násobné zvýšení jeho expozice v případě jeho souběžného podávání se silným inhibitorem CYP2C8 gemfibrozilem (Johnson et al., 2014). Slabý až středně silný inhibitor CYP2C8 je trimethoprim.

inhibitor	↑ AUC	↑ C _{max}	zdroj
gemfibrozil	1 760 %	292 %	(Johnson et al., 2014)
trimethoprim	48 %	28 %	(Caltabiano et al., 2018)

Tabulka č. 3.1.1.4.8_10

Příklady lékových interakcí daprodustatu na podkladě inhibice CYP2C8

Nejlépe popsaná rizika lékových interakcí jsou pravděpodobně v případě repaglinidu a dasabuviru. Doporučená opatření jsou však silně restriktivní pouze v případě dasabuviru. Je ale nezbytné myslet na možnost zvýšení hypoglykemického účinku repaglinidu (a v menší míře též pioglitazonu) v případě jejich souběžného podávání se silnými a středně silnými inhibitory CYP2C8 a nezapomínat přitom, že řada „přírodních“ látek má charakter inhibitoru CYP2C8.

3.1.1.4.8 Odkazy na literaturu vhodnou k dalšímu studiu

Autoři zájemce o hlubší studium problematiky odkazují na následující přehledné články týkající se problematiky CYP2C8 nebo dalších typů cytochromu P-450:

BACKMAN, Janne T. et al., Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. *Pharmacol Rev* 2016, **68**(1), 168-241 DOI: 10.1124/pr.115.011411.

Rozsáhlý, zcela vyčerpávající článek zabývající se substráty, inhibitory a induktory CYP2C8, dále genetickým polymorfismem, regulací exprese, který uvádí velké množství příkladů lékových interakcí na podkladě inhibice nebo indukce CYP2C8.

MA, Yong et al., Glucuronides as Potential Anionic Substrates of human Cytochrome P450 2C8 (CYP2C8). *J Med Chem* 2017, **60**(21), 8691-8705 DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00510.

Přehledný článek věnovaný roli glukuronidů léků jako inhibitorů CYP2C8.

ITKONEN, Matti K. et al., Clopidogrel and Gemfibrozil Strongly Inhibit the CYP2C8-Dependent Formation of 3-Hydroxydesloratadine and Increase Desloratadine Exposure In Humans. *Drug Metab Dispos* 2019, **47**(4), 377-385 DOI: 10.1124/dmd.118.084665.

Ukázka lékových interakcí na podkladě inhibice CYP2C8. Práce uvádí roli glukuronidů gemfibrozilu a klopidogrelu při inhibice metabolismu desloratadinu.

VAN EIJK, Maarten et al., Cytochrome P450 3A4, 3A5, and 2C8 expression in breast, prostate, lung, endometrial, and ovarian tumors: relevance for resistance to taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019, **84**(3), 487-499 DOI: 10.1007/s00280-019-03905-3.

Přehledný článek věnovaný expresi CYP2C a CYP3A v nádorové tkáni a jejímu vlivu na účinnost protinádorových léků ze skupiny taxanů.

3.1.1.4.10. Literatura

1000 GENOMES PROJECT CONSORTIUM. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature* 2012; **491**(7422), 56-65 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/nature11632. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/nature11632>

AGERGAARD, K. et al. Clopidogrel-Paclitaxel Drug-Drug Interaction: A Pharmacoepidemiologic Study. *Clin Pharmacol Ther* 2017, **102**(3), 547-553 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpt.674. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224612/>

AGÚNDEZ, José A. G. et al. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009, **5**(6), 607-620 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1517/17425250902970998. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425250902970998>

AITKEN, Alison E. a Edward T. MORGAN. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2007, **35**(9), 1687-1693 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.015511. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/35/9/1687>

AKAGI, Yuuki et al. Risk of hypoglycemia associated with repaglinide combined with clopidogrel, a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci.* 2020 Mar 18, **6**, 5 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1186/s40780-020-00159-7. Dostupné z: <https://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-020-00159-7>

ALBASSAM, Ahmed A. a Reginald F. FRYE. Effect of pterostilbene on in vitro drug metabolizing enzyme activity. *Saudi Pharm J* 2019, **27**(3), 406-412 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.01.001. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016419300027?via%3Dihub>

ALBASSAM, Ahmed A. et al. Inhibitory effect of six herbal extracts on CYP2C8 enzyme activity in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2015, **45**(5), 406-412 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498254.2014.989935. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2014.989935>

ALBASSAM, Ahmed A. et al. The effect of milk thistle (*Silybum marianum*) and its main flavonolignans on CYP2C8 enzyme activity in human liver microsomes. *Chem Biol Interact* 2017, **271**, 24-29 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.04.025. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279717300832?via%3Dihub>

ANDERSON, G. D: et al. A Mechanistic Approach to Antiepileptic Drug Interactions. *Ann Pharmacother* 1998, **32**(5), 554-563 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1345/aph.17332. Dostupné z: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.17332>

AQUILANTE, Christina L. et al. Impact of the CYP2C8 *3 Polymorphism on the Drug-Drug Interaction Between Gemfibrozil and Pioglitazone. *Br J Clin Pharmacol* 2013a, **75**(1), 217-226 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04343.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22625877/>

AQUILANTE, Christina L. et al. Influence of CYP2C8*2 on the pharmacokinetics of pioglitazone in healthy African-American volunteers. *Pharmacotherapy* 2013b, 33(9), 1000-1007 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/phar.1292. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23712614/>

ARNALDO, Paulo et al. Frequencies of cytochrome P450 2B6 and 2C8 allelic variants in the mozambican population. *Malays J Med Sci* 2013, 20(4), 13-23 [cit. 2021-11-30]. PMID: 24043992. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24043992/>

ATTAR, Mayssa et al. Cytochrome P450 2C8 and flavin-containing monooxygenases are involved in the metabolism of tazarotenic acid in humans. *Drug Metab Dispos* 2003, 31(4), 476-481 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.31.4.476. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/31/4/476>

AXELSEN, Lene Nygaard et al. Clopidogrel, a CYP2C8 inhibitor, causes a clinically relevant increase in the systemic exposure to the active metabolite of selexipag in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2020 May 15. [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.14365. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14365>

BACKMAN, Janne T. et al. Gemfibrozil Greatly Increases Plasma Concentrations of Cerivastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2002, 72(6), 685-691 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1067/mcp.2002.128469. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496749/>

BACKMAN, Janne T. et al. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. *Pharmacol Rev* 2016, 68(1), 168-241 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/pr.115.011411. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721703/>

BALDWIN, S. J. et al. Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of rosiglitazone. *Br J Clin Pharmacol* 1999, 48(3), 424-432 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00030.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10510156/>

BAUNE, B. et al. Halofantrine metabolism in microsomes in man: major role of CYP 3A4 and CYP 3A5. *J Pharm Pharmacol* 1999, 51(4), 419-426 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1211/0022357991772628. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10385214/>

BECQUEMONT, L. et al. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos* 1999, 27(9), 1068-1073 [cit. 2021-11-30]. PMID: 10460808. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10460808/>

BERGMANN, Troels K. et al. Neurotoxicity and Low Paclitaxel Clearance Associated With Concomitant Clopidogrel Therapy in a 60-year-old Caucasian Woman With Ovarian Carcinoma. *Br J Clin Pharmacol* 2016, 81(2), 313-315 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.12795. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26446447/>

BERNUS, I. et al. Dose-dependent Metabolism of Carbamazepine in Humans. *Epilepsy Res* 1996, 24(3), 163-172 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/0920-1211(96)00011-3. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0920121196000113?via%3Dihub>

BIDSTRUP, Tanja Busk et al. Rifampicin Seems to Act as Both an Inducer and an Inhibitor of the Metabolism of Repaglinide. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, 60(2), 109-114 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-004-0746-z. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-004-0746-z>

BROWNE, T. R. et al. Studies With Stable Isotopes II: Phenobarbital Pharmacokinetics During Monotherapy. *J Clin Pharmacol* 1985, 25(1), 51-58 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1985.tb02800.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3973064/>

- BRUDERER, Shirin et al. Effect of Gemfibrozil and Rifampicin on the Pharmacokinetics of Selexipag and Its Active Metabolite in Healthy Subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2017, **83**(12), 2778-2788 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.13379. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.13379>
- BUN, S. S. et al. Drug interactions of paclitaxel metabolism in human liver microsomes. *J Chemother* 2003, **15**(3), 266-274 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1179/joc.2003.15.3.266. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/joc.2003.15.3.266>
- BUSSE, D. et al. Cytochromes of the P450 2C subfamily are the major enzymes involved in the O-demethylation of verapamil in humans. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995, **353**(1), 116-121 [cit. 2021-11-30]. DOI: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00168924>
- Caltabiano, Stephen et al. The drug interaction potential of daprodustat when coadministered with pioglitazone, rosuvastatin, or trimethoprim in healthy subjects. *Pharmacol Res Perspect* 2018, **6**(2), e00327 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/prp2.327. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prp2.327>
- CAMERON, Michael D. et al. In vitro prediction and in vivo verification of enantioselective human tofisopam metabolite profiles. *Drug Metab Dispos* 2007, **35**(10), 1894-1902 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.015875. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/35/10/1894>
- CARDOSO, Jde et al. In vitro Metabolism of Montelukast by Cytochrome P450s and UDP-Glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2015, **43**(12), 1905-1916 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.115.065763. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/43/12/1905>
- CAVACO, I. et al. CYP2C8 polymorphism frequencies among malaria patients in Zanzibar. *Eur J Clin Pharmacol* 2005, **61**(1), 15-18 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-004-0871-8. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-004-0871-8>
- CAZALI, N. et al. Inhibitory effect of stiripentol on carbamazepine and saquinavir metabolism in human. *Br J Clin Pharmacol* 2003, **56**(5), 526-536 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2003.01919.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14651727/>
- COSTA, Maria Luisa et al. Hepatotoxicity induced by paclitaxel interaction with turmeric in association with a microcystin from a contaminated dietary supplement. *Toxicon* 2018, **150**, 207-211 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.05.022. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010118302113?via%3Dihub>
- CRESTEIL, Thierry et al. Regioselective metabolism of taxoids by human CYP3A4 and 2C8: structure-activity relationship. *Drug Metab Dispos* 2002, **30**(4), 438-445 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.30.4.438. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/30/4/438>
- ČÍŽKOVÁ, Katerina et al. Time-dependent expression of cytochrome p450 epoxygenases during human prenatal development. *Organogenesis* 2014, **10**(1), 53-61 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.4161/org.27911. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/org.27911>
- DAI, D. et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics* 2001, **11**(7), 597-607 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1097/00008571-200110000-00006. Dostupné z: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Abstract/2001/10000/Polymorphisms_in_human_CYP2C8_decrease_metabolism.6.aspx

DAIKH, B. E. et al. Regio- and stereoselective epoxidation of arachidonic acid by human cytochromes P450 2C8 and 2C9. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **271**(3), 1427-1433 [cit. 2021-11-30]. PMID: 7996455. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7996455/>

DAMLE, Bharat D. et al. In vitro and in vivo studies to characterize the clearance mechanism and potential cytochrome P450 interactions of anidulafungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, **53**(3), 1149-1156 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1128/AAC.01279-08. Dostupné z: <https://aac.asm.org/content/53/3/1149>

DENNISON, Jeremy et al. Amenamevir: Studies of Potential CYP2C8- and CYP2B6-Mediated Pharmacokinetic Interactions With Montelukast and Bupropion in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018, **7**(8), 860-870 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpdd.578. Dostupné z: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpdd.578>

DERKS, Michael et al. In vitro and in vivo assessment of the effect of dalcetrapib on a panel of CYP substrates. *Curr Med Res Opin* 2009, **25**(4), 891-902 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1185/03007990902790928. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/03007990902790928?journalCode=icmo20>

DESTA, Zeruesenay et al. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, **310**(3), 1062-1075 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/jpet.104.065607. Dostupné z: <https://jpet.aspetjournals.org/content/310/3/1062>

DESTA, Zeruesenay et al. Stereoselective metabolism of cisapride and enantiomer-enantiomer interaction in human cytochrome P450 enzymes: major role of CYP3A. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, **298**(2), 508-520 [cit. 2021-11-30]. PMID: 11454912. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11454912/>

DICKMANN, Leslie J. et al. Effects of interleukin 1 β (IL-1 β) and IL-1 β /interleukin 6 (IL-6) combinations on drug metabolizing enzymes in human hepatocyte culture. *Curr Drug Metab* 2012, **13**(7), 930-937 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2174/138920012802138642. Dostupné z: <https://www.eurekaselect.com/101488/article>

DIERKS, E. A. et al. A method for the simultaneous evaluation of the activities of seven major human drug-metabolizing cytochrome P450s using an in vitro cocktail of probe substrates and fast gradient liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 2001, **29**(1), 23-29 [cit. 2021-11-30]. PMID: 11124225. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11124225/>

DINGER, Julia et al. Development of an in vitro cytochrome P450 cocktail inhibition assay for assessing the inhibition risk of drugs of abuse. *Toxicol Lett* 2014, **230**(1), 28-35 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.08.004. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427414012910?via%3Dihub>

DIXIT, Vaishali et al. Cytochrome P450 enzymes and transporters induced by anti-human immunodeficiency virus protease inhibitors in human hepatocytes: implications for predicting clinical drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2007, **35**(10), 1853-1859 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.016089. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/35/10/1853>

DOECKE, J. C. et al. Phenytoin 4-hydroxylation by rabbit liver P450IIC3 and identification of orthologs in human liver microsomes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990, **166**(2), 860-866 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/0006-291x(90)90889-u. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0006291X9090889U?via%3Dihub>

DOEHMER, Johannes et al. Assessment of a dry extract from milk thistle (*Silybum marianum*) for interference with human liver cytochrome-P450 activities. *Toxicol In vitro* 2011, **25**(1), 21-27 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.

tiv.2010.09.001. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233310002225?via%3Dihub>

DOEHMER, Johannes et al. Assessment of drug-drug interaction for silymarin. *Toxicol In vitro* 2008, **22**(3), 610-617 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.tiv.2007.11.020. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233307003384?via%3Dihub>

DONATO, M. Teresa et al. Fluorescencebased assays for screening nine cytochrome P450 (P450) activities in intact cells expressing individual human P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 2004, **32**(7), 699-706 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.32.7.699. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/32/7/699>

DONG, Pei-Pei et al. Substrate-dependent modulation of the catalytic activity of CYP3A by erlotinib. *Acta Pharmacol Sin* 2011, **32**(3), 399-407 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/aps.2010.218. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/aps2010218>

DÖSSING, M. et al. Time Course of Phenobarbital and Cimetidine Mediated Changes in Hepatic Drug Metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1983, **25**(2), 215-222 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/BF00543794. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF00543794>

DVOŘÁK, Zdeněk et al. Colchicine down-regulates cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C9, and 3A4 in human hepatocytes by affecting their glucocorticoid receptor-mediated regulation. *Mol Pharmacol* 2003, **64**(1), 160-169 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/mol.64.1.160. Dostupné z: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/64/1/160>

EAGLING, V. A. et al. The metabolism of zidovudine by human liver microsomes in vitro: formation of 39-amino-39-deoxythymidine. *Biochem Pharmacol* 1994, **48**(2), 267-276 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/0006-2952(94)90097-3. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0006295294900973?via%3Dihub>

ELLIOT, David J. et al. Identification of the human cytochromes P450 catalysing the rate-limiting

EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products opinion following an Article 36 referral: Cerivastatin. September 2002. CPMP/3962/02. EMEA 2002 (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/Cerivastatin/396202en.pdf>) a (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/Cerivastatin/081102en.pdf>)

ENGEL, G. et al. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine, and norantipyrine formation. *Clin Pharmacol Ther* 1996; **59**(6), 613-623 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0009-9236(96)90001-6. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8681486/>

ERVE, John C. L. et al. Bioactivation of sitaxentan in liver microsomes, hepatocytes, and expressed human P450s with characterization of the glutathione conjugate by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* 2013, **26**(6), 926-936 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1021/tx4001144. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx4001144>

FALLAH, Ferigol et al. „Influence of Methadone on Clopidogrel in Addicts on Methadone Maintenance Therapy“ Drug Interaction Between Methadone and Clopidogrel. *Caspian J Intern Med*. 2016, **7**(2), 133-135 [cit. 2021-11-30]. PMID: 27386066. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27386066/>

FASINU, Pius S. et al. The potential of Hypoxis hemerocallidea for herb-drug interaction. *Pharm Biol* 2013a, **51**(12), 1499-1507 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/13880209.2013.796393. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2013.796393>

FASINU, Pius S. et al. The potential of *Sutherlandia frutescens* for herb-drug interaction. *Drug Metab Dispos* 2013b, **41**(2), 488-497 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.112.049593. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/41/2/488>

FDA Multi-disciplinary Review and Evaluation: Erleada®, Application Number: 210951Orig1s000, Janssen, 2018 Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf

FDA, Application Number: 211155Orig1s000. Multi-Discipline Review: Duvelisib (IPI-145). Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/211155Orig1Orig2s000MultidisciplineR.pdf

FERGUSON, Stephen S. et al. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4alpha. *Mol Pharmacol* 2005, **68**(3), 747-757 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/mol.105.013169. Dostupné z: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/68/3/747>

FILPPULA, Anne M. et al. In vitro assessment of time-dependent inhibitory effects on CYP2C8 and CYP3A activity by fourteen protein kinase inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2014, **42**(7), 1202-1209 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.114.057695. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/42/7/1202>

FISCHER, V. et al. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1999, **27**(3), 410-416 [cit. 2021-11-30]. PMID: 10064574. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10064574/>

FLAHERTY, Keith T. et al. Interaction of sorafenib and cytochrome P450 isoenzymes in patients with advanced melanoma: a phase I/II pharmacokinetic interaction study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011, **68**(5), 1111-1118 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00280-011-1585-0. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-011-1585-0>

FLEMING, Ingrid. The pharmacology of the cytochrome P450 epoxygenase/soluble epoxide hydrolase axis in the vasculature and cardiovascular disease. *Pharmacol Rev* 2014, **66**(4), 1106-1140 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/pr.113.007781. Dostupné z: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/66/4/1106>

FLOYD, J. S. et al. A screening study of drug-drug interactions in cerivastatin users: an adverse effect of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2012, **91**(5), 896-904 [cit. 2021-11-30]. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.2011.295>

FOTI, Robert S. et al. In vitro inhibition of multiple cytochrome P450 isoforms by xanthone derivatives from mangosteen extract. *Drug Metab Dispos* 2009, **37**(9), 1848-1855 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.109.028043. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/37/9/1848>

FUJINO, H. et al. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica* 2004, **34**(11-12), 961-971 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/00498250400015319. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00498250400015319>

FUJINO, H. et al. Simultaneous determination of taxol and its metabolites in microsomal samples by a simple thin-layer chromatography radioactivity assay—inhibitory effect of NK-104, a new inhibitor of HMG-CoA reductase. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; **757**(1), 143-150 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0378-4347(01)00141-4. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378434701001414?via%3Dihub>

- FUJINO, Hideki et al. Studies on the interaction between fibrates and statins using human hepatic microsomes. *Arzneimittelforschung* 2003, **53**(10), 701-707 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1055/s-0031-1299815. Dostupné z: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1299815>
- FULLERTON, T. et al. Charakterization of P-glycoprotein inhibition at the blood brain barrier by ketoconazole and quinidine using central pharmacodynamics of loperamide as an indicator of brain distribution. *Clin Pharmacol Ther* 2005, **77**, abstrant PI-89 [cit. 2021-11-30]. Dostupné z: http://lib.ajaums.ac.ir/booklist/clinical%20pharmacology%20&%20therapeutics_Feb-2_1.pdf strana 31
- FURBERG, Curt D. a Bertram PITT. Withdrawal of Cerivastatin From the World Market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001, **2**(5), 205-207 [cit. 2021-11-30]. DOI: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/cvm-2-5-205>
- GAO, Yiwen et al. Functional characterization of five CYP2C8 variants and prediction of CYP2C8 genotype-dependent effects on in vitro and in vivo drug-drug interactions. *Xenobiotica* 2010, **40**(7), 467-475 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498254.2010.487163. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2010.487163>
- GERBAL-CHALOIN, S. et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos* 2001, **29**(3), 242-251 [cit. 2021-11-30]. DOI: 11181490. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181490/>
- GIBBONS, Jacqueline A. et al. Pharmacokinetic Drug Interaction Studies With Enzalutamide. *Clin Pharmacokinetics* 2015, **54**(10), 1057-1069 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s40262-015-0283-1. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-015-0283-1>
- GILLEN, Michael et al. Evaluation of Pharmacokinetic Interactions Between Lesinurad, a New Selective Urate Reabsorption Inhibitor, and CYP Enzyme Substrates Sildenafil, Amlodipine, Tolbutamide, and Repaglinide. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017, **6**(4), 363-367 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpdd.324. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067999/>
- GIRI, Poonam et al. In vitro Drug-Drug Interaction Potential of Sulfoxide and/or Sulfone Metabolites of Albendazole, Triclabendazole, Aldicarb, Methiocarb, Montelukast and Ziprasidone. *Drug Metab Lett* 2018, **12**(2), 101-116 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2174/1872312812666180816164626. Dostupné z: <https://www.eurekaselect.com/164719/article>
- GRIMM, S. W. a M. C. DYROFF. Inhibition of human drug metabolizing cytochromes P450 by anastrozole, a potent and selective inhibitor of aromatase. *Drug Metab Dispos* 1997, **25**(5), 598-602 [cit. 2021-11-30]. PMID: 9152599. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9152599/>
- GUITTON, J. et al. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br J Anaesth* 1998, **80**(6), 788-795 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1093/bja/80.6.788. Dostupné z: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)40391-6/pdf](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)40391-6/pdf)
- HA, Yinuer et al. Herb-Drug Interaction Potential of Licorice Extract and Paclitaxel: A Pharmacokinetic Study in Rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinetics* 2020, **45**(2), 257-264 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s13318-019-00593-5. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13318-019-00593-5>
- HA-DUONG, N. T. et al. Ticlopidine as a selective mechanism-based inhibitor of human cytochrome P450 2C19. *Biochemistry* 2001, **40**(40), 12112-12122 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1021/bi010254c. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi010254c>

HAGIHARA, Katsunobu et al. Comparison of human cytochrome P450 inhibition by the thienopyridines prasugrel, clopidogrel, and ticlopidine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008, **23**(6), 412-420 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2133/dmpk.23.412. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715302160?via%3Dihub>

HALLING, Jónrit et al. Polymorphism of CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 and CYP2C8 in the Faroese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2005, **61**(7), 491-497 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-005-0938-1. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-005-0938-1>

HAMMAN, M. A. et al. Regioselective and stereoselective metabolism of ibuprofen by human cytochrome P450 2C. *Biochem Pharmacol* 1997, **54**(1), 33-41 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00143-3. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295297001433?via%3Dihub>

HANIOKA, Nobumitsu et al. Functional characterization of CYP2C8.13 and CYP2C8.14: catalytic activities toward paclitaxel. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010, **107**(1), 565-569 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00543.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20148860/>

HEO, Jae-Kyung et al. Inhibitory Effect of Selaginellins from *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring against Cytochrome P450 and Uridine 5'-Diphosphoglucuronosyltransferase Isoforms on Human Liver Microsomes. *Molecules* 2017, **22**(10), 1590 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/molecules22101590. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/10/1590>

HIDESTRAND, M. et al. CYP2B6 and CYP2C19 as the major enzymes responsible for the metabolism of selegiline, a drug used in the treatment of Parkinson's disease, as revealed from experiments with recombinant enzymes. *Drug Metab Dispos* 2001; **29**(11), 1480-1484 [cit. 2021-11-30]. PMID: 11602525. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11602525/>

HIRATSUKA, Masahiro et al. Characterization of human cytochrome p450 enzymes involved in the metabolism of cilostazol. *Drug Metab Dispos* 2007, **35**(10), 1730-1732 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.016758. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/35/10/1730>

HOKKANEN, Juho et al. Metabolism of hyperforin, the active constituent of St. John's wort, in human liver microsomes. *Eur J Pharm Sci* 2011, **42**(3), 273-284 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejps.2010.12.002. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098710004136?via%3Dihub>

HOU, Mei-Ling et al. Effects of Jia-Wei-Xiao-Yao-San on the Peripheral and Lymphatic Pharmacokinetics of Paclitaxel in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016, **2016**, 5614747 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1155/2016/5614747. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/5614747/>

CHANG, T. K. et al. Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 1993, **53**(23), 5629-5637 [cit. 2021-11-30]. PMID: 8242617. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8242617/>

CHANG, T. K. et al. Enhanced cyclophosphamide and ifosfamide activation in primary human hepatocyte cultures: response to cytochrome P-450 inducers and autoinduction by oxazaphosphorines. *Cancer Res* 1997, **57**(10), 1946-1954 [cit. 2021-11-30]. PMID: 9157990. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9157990/>

CHEN, Xia et al. Pharmacokinetics of vorapaxar and its metabolite following oral administration in healthy Chinese and American subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014, **52**(10), 889-899 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.5414/CP202121. Dostupné z: https://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=12592&doi=10.5414/CP202121&L=0

CHEN, Yuping a Joyce A. GOLDSTEIN. The Transcriptional Regulation of the Human CYP2C Genes. *Curr Drug Metab* 2009, **10**(6), 567-578 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2174/138920009789375397. Dostupné z: <https://www.eurekaselect.com/70166/article>

CHOI, Byung-Chul et al. Altered pharmacokinetics of paclitaxel by the concomitant use of morin in rats. *Int J Pharm* 2006, **323**(1-2) 81-85 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.05.046. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517306004297?via%3Dihub>

CHOI, Jun-Shik a Sang-Chul SHIN. Enhanced paclitaxel bioavailability after oral coadministration of paclitaxel prodrug with naringin to rats. *Int J Pharm* 2005, **292**(1-2), 149-156 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.11.031. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15725561/>

CHOI, Jun-Shik et al. Enhanced paclitaxel bioavailability after oral administration of paclitaxel or prodrug to rats pretreated with quercetin. *Eur J Pharm Biopharm* 2004, **57**(2), 313-318 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2003.11.002. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641103002133?via%3Dihub>

CHOI, Su-Young et al. Isoform-specific regulation of cytochromes P450 expression by estradiol and progesterone. *Drug Metab Dispos* 2013, **41**(2), 263-269 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.112.046276. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/41/2/263>

IRIBARNE, C. et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 1996, **9**(2), 365-373 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1021/tx950116m. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx950116m>

ITKONEN, Matti K. et al. Clopidogrel and Gemfibrozil Strongly Inhibit the CYP2C8-Dependent Formation of 3-Hydroxydesloratadine and Increase Desloratadine Exposure In Humans. *Drug Metab Dispos* 2019a, **47**(4), 377-385 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.118.084665. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/47/4/377>

ITKONEN, Matti K. et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019b, **105**(1), 219-228 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpt.1099. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1099>

ITKONEN, Matti K. et al. Clopidogrel Markedly Increases Plasma Concentrations of CYP2C8 Substrate Pioglitazone. *Drug Metab Dispos* 2016, **44**(8), 1364-1371 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.116.070375. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/44/8/1364>

JAAKKOLA, Tiina et al. Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Pioglitazone. *Br J Clin Pharmacol* 2006, **61**(1), 70-78 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02515.x. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2005.02515.x>

JAAKKOLA, Tiina et al. Effects of Gemfibrozil, Itraconazole, and Their Combination on the Pharmacokinetics of Pioglitazone. *Clin Pharmacol Ther* 2005, **77**(5), 404-414 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.12.266. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15900286/>

JACOBSEN, W. et al. Comparison of the in vitro metabolism of the macrolide immunosuppressants sirolimus and RAD. *Transplant Proc* 2001, **33**(1-2), 514-515 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/s0041-1345(00)02116-3. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041134500021163?via%3Dihub>

- JACOBSEN, W. et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2000, **28**(11), 1369-1378 [cit. 2021-11-30]. PMID: 11038166. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11038166/>
- JENKINS, S. M. et al. Studies to further investigate the inhibition of human liver microsomal CYP2C8 by the acyl-b-glucuronide of gemfibrozil. *Drug Metab Dispos* 2011, **39**(12), 2421-2430 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.111.041947. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/39/12/2421>
- JEONG, Hyeon-Uk et al. Effect of honokiol on cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes. *Molecules* 2013, **18**(9), 10681-10693 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/molecules180910681. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1420-3049/18/9/10681>
- JEONG, Hyeon-Uk et al. Inhibitory effects of cedrol, b-cedrene, and thujopsene on cytochrome P450 enzyme activities in human liver microsomes. *J Toxicol Environ Health A* 2014; **77**(22-24), 1522-1532 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/15287394.2014.955906. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15287394.2014.955906>
- JI, Hye Young et al. Evaluation of DA-9801, a new herbal drug for diabetic neuropathy, on metabolism-mediated interaction. *Arch Pharm Res* 2013, **36**(1), 1-5 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s12272-013-0014-9. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12272-013-0014-9>
- JI, Hye Young et al. Effects of eupatilin and jaceosidin on cytochrome p450 enzyme activities in human liver microsomes. *Molecules* 2010, **15**(9), 6466-6475 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/molecules15096466. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1420-3049/15/9/6466>
- JIN, Jing et al. Effect of Wuzhi tablet (Schisandra sphenanthera extract) on the pharmacokinetics of paclitaxel in rats. *Phytother Res* 2011, **25**(8), 1250-1253 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/ptr.3407. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796700/>
- JIN, Jing et al. Enhancement of oral bioavailability of paclitaxel after oral administration of Schisandrol B in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2010, **31**(4), 264-268 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/bdd.705. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdd.705>
- JOHANSSON, Maria et al. CYP2C8 and CYP2C9 mRNA expression profile in the human fetus. *Front Genet* 2014, **5**, 58 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3389/fgene.2014.00058. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2014.00058/full>
- JOHNSON, Brendan M. et al. Effect of food and gemfibrozil on the pharmacokinetics of the novel prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863. *Clin Pharmacol Drug Develop* 2014, **3**(2), 109-117 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpdd.83. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128455/>
- JOHNSON, Showande Segun et al. In vitro inhibitory activities of the extract of Hibiscus sabdariffa L. (family Malvaceae) on selected cytochrome P450 isoforms. *Afr J Tradit Complement Altern Medicines* 2013, **10**(3), 533-540 [cit. 2021-11-30]. PMID: 24146485. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24146485/>
- KAJOSAARI, Lauri I. et al. Metabolism of repaglinide by CYP2C8 and CYP3A4 in vitro: effect of fibrates and rifampicin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005, **97**(4), 249-256 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto.157.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176562/>
- KAHMA, Helinä et al. An automated cocktail method for in vitro assessment of direct and time-dependent inhibition of nine major cytochrome P450 enzymes – application to establishing CYP2C8 inhibitor selectivity.

Eur J Pharm Sci 2021, **162**, 105810 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105810. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098721001123?via%3Dihub>

Kamali, F., Huang, M. L. Increased systemic availability of loperamide after oral administration of loperamide and loperamide oxide with cotrimoxazole. *Br J Clin Pharmacol* 1996, **41**(2), 125-128 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00169.x. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00169.x?sid=nlm%3Apubmed>

KAMDEM, Landry K. et al. In vitro and in vivo oxidative metabolism and glucuronidation of anastrozole. *Br J Clin Pharmacol* 2010, **70**(6), 854-869 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03791.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175441/>

KANEKO, Kimiyuki et al. Evaluation of food-drug interaction of guava leaf tea. *Phytother Res* 2013, **27**(2), 299-305 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/ptr.4724. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22566187/>

KANG, Ping et al. Bioactivation of flutamide metabolites by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2008, **36**(7), 1425-1437 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.108.020370. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/36/7/1425>

KARAM, W. G. et al. Human CYP2C19 is a major omeprazole 5-hydroxylase, as demonstrated with recombinant cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 1996, **24**(10), 1081-1087 [cit. 2021-11-30]. PMID: 8894508. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8894508/>

KARLSSON, Fredrik H. et al. Utility of in vitro systems and preclinical data for the prediction of human intestinal first-pass metabolism during drug discovery and preclinical development. *Drug Metab Dispos* 2013, **41**(12), 2033-2046 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.113.051664. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/41/12/2033>

KARONEN, Tiina et al. CYP2C8 but Not CYP3A4 Is Important in the Pharmacokinetics of Montelukast. *Br J Clin Pharmacol* 2012, **73**(2), 257-267 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04086.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838784/>

KASPERA, Rüdiger et al. Cerivastatin in vitro metabolism by CYP2C8 variants found in patients experiencing rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics* 2010, **20**(10), 619-629 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833ecace. Dostupné z: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Abstract/2010/10000/Cerivastatin_in_vitro_metabolism_by_CYP2C8.6.aspx

KASPERA, Rüdiger et al. Drug metabolism by CYP2C8.3 is determined by substrate dependent interactions with cytochrome P450 reductase and cytochrome b5. *Biochem Pharmacol* 2011, **82**(6), 681-691 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.06.027. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295211004114?via%3Dihub>

KATSUBE, Yurie et al. Concomitant administration of candesartan cilexetil in patients on paclitaxel and carboplatin combination therapy increases risk of severe neutropenia. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018, **56**(7), 328-336 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.5414/CP203180. Dostupné z: https://www.dustri.com/article_response_page.html?artId=16918&doi=10.5414/CP203180&L=0

KATSUBE, Yurie et al. In vitro Evidence of Potential Interactions between CYP2C8 and Candesartan Acyl- β -D-glucuronide in the Liver. *Drug Metab Dispos* 2021, **49**(4), 289-297 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.120.000126. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/49/4/289.long>

- KHAN, Muhammad Suleman et al. Impact of CYP2C8*3 polymorphism on in vitro metabolism of imatinib to N-desmethyl imatinib. *Xenobiotica* 2016, **46**(3), 278-87 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498254.2015.1060649. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2015.1060649>
- KIM, In Sook et al. Effects of b-lapachone, a new anticancer candidate, on cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013, **72**(3), 699-702 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00280-013-2230-x. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-013-2230-x>
- KIM, Ju-Hyun et al. Inhibitory Effects of Dimethylirioresinol, Epimagnolin A, Eudesmin, Fargesin, and Magnolin on Cytochrome P450 Enzyme Activities in Human Liver Microsomes. *Int J Mol Sci* 2017, **18**(5), 952 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/ijms18050952. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/5/952>
- KIM, Kyoung-Ah et al. Cytochrome P450 2C8 and CYP3A4/5 are involved in chloroquine metabolism in human liver microsomes. *Arch Pharm Res* 2003, **26**(8), 631-637 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/BF02976712. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02976712>
- KIM, Kyoung-Ah et al. Effect of Probenecid on the Pharmacokinetics of Carbamazepine in Healthy Subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005, **61**(4), 275-280 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-005-0940-7. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-005-0940-7>
- KIM, Kyoung-Ah et al. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of loperamide in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60**(8), 575-581 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-004-0815-3. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-004-0815-3>
- KIM, Min-Jung et al. The tyrosine kinase inhibitor nilotinib selectively inhibits CYP2C8 activities in human liver microsomes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013, **28**(6), 462-467 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-13-rg-019. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715304468?via%3Dihub>
- KING, Jennifer R. et al. Clinical Pharmacokinetics of Dasabuvir. *Clin Pharmacokinet* 2017, **56**(10), 1115-1124 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s40262-017-0519-3. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-017-0519-3>
- KIRCHHEINER, Julia et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2006, **80**(6), 657-667 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.cplt.2006.09.008. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17178266/>
- KLEIN, Marcus et al. A systematic comparison of the impact of inflammatory signaling on absorption, distribution, metabolism, and excretion gene expression and activity in primary human hepatocytes and HepaRG cells. *Drug Metab Dispos* 2015, **43**(2), 273-283 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.114.060962. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/43/2/273>
- KOMOROSKI, Barnard J. et al. Effect of the St. John's wort constituent hyperforin on docetaxel metabolism by human hepatocyte cultures. *Clin Cancer Res* 2005, **11**(19 Pt 1), 6972-6979 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2488. Dostupné z: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/19/6972>
- KOPEČEK, Miloslav a Petr POTMĚŠIL. How Long Does the Pharmacokinetic Interaction Between Carbamazepine and Quetiapine Last After Carbamazepine Withdrawal? *Neuroendocrinol Lett* 2017, **38**(7), 475-478 [cit. 2021-11-30]. PMID: 29369597. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369597/>

- KORPRASERTTHAWORN, Porntipa et al. In vitro characterization of the human liver microsomal kinetics and reaction phenotyping of olanzapine metabolism. *Drug Metab Dispos* 2015, **43**(11), 1806-1814 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.115.064790. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/43/11/1806>
- KUDZI, William et al. Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population. *BMC Med Genet* 2009, **10**, 124 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1186/1471-2350-10-124. Dostupné z: <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-10-124>
- KWON, Soon-Sang et al. Inhibitory Effects of Aschantin on Cytochrome P450 and Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase Enzyme Activities in Human Liver Microsomes. *Molecules* 2016, **21**(5), 554 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/molecules21050554. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1420-3049/21/5/554>
- LACY, Steven et al. Metabolism and Disposition of Cabozantinib in Healthy Male Volunteers and Pharmacologic Characterization of Its Major Metabolites. *Drug Metab Dispos* 2015, **43**(8), 1190-1207 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.115.063610. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/43/8/1190>
- LAI, Xin-Sheng et al. Human CYP2C8: structure, substrate specificity, inhibitor selectivity, inducers and polymorphisms. *Curr Drug Metab* 2009, **10**(9), 1009-1047 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2174/138920009790711832. Dostupné z: <https://www.eurekaselect.com/70999/article>
- LAWRENCE, Sarah K. et al. The metabolic drug-drug interaction profile of Dabrafenib: in vitro investigations and quantitative extrapolation of the P450-mediated DDI risk. *Drug Metab Dispos* 2014, **42**(7), 1180-1190 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.114.057778. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/42/7/1180>
- LEE, Caroline A. et al. Identifying a selective substrate and inhibitor pair for the evaluation of CYP2J2 activity. *Drug Metab Dispos* 2012, **40**(5), 943-951 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.111.043505. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/40/5/943>
- LEE, Chong-Ki a Jun-Shik CHOI. Effects of silibinin, inhibitor of CYP3A4 and P-glycoprotein in vitro, on the pharmacokinetics of paclitaxel after oral and intravenous administration in rats. *Pharmacology* 2010, **85**(6), 350-356 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1159/000312690. Dostupné z: <https://www.karger.com/Article/Abstract/312690>
- LEO, M. A. et al. Metabolism of retinol and retinoic acid by human liver cytochrome P450IIC8. *Arch Biochem Biophys* 1989, **269**(1), 305-312 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/0003-9861(89)90112-4. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0003986189901124?via%3Dihub>
- LI, Guannan et al. High-throughput cytochrome P450 cocktail inhibition assay for assessing drug-drug and drug-botanical interactions. *Drug Metab Dispos* 2015, **43**(11), 1670-1678 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.115.065987. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/43/11/1670>
- LI, Xiuguo a Jun-Shik CHOI. Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats. *Int J Pharm* 2007, **337**(1-2), 188-193 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.01.002. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517307000142?via%3Dihub>
- LI, Xue-Qing et al. Amodiaquine clearance and its metabolism to N-desethylamodiaquine is mediated by CYP2C8: a new high affinity and turnover enzyme-specific probe substrate. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **300**(2), 399-407 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/jpet.300.2.399. Dostupné z: <https://jpet.aspetjournals.org/content/300/2/399>
- LING, Jie et al. Metabolism and excretion of erlotinib, a small molecule inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 2006, **34**(3), 420-426 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.105.007765. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/34/3/420>

- LINNET, K. a O. V. OLESEN. Metabolism of clozapine by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos* 1997, **25**(12), 1379-1382 [cit. 2021-11-30]. PMID: 9394027. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9394027/>
- LIU, Ke et al. Bedaquiline metabolism: enzymes and novel metabolites. *Drug Metab Dispos* 2014, **42**(5), 863-866 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.113.056119. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/42/5/863>
- LIU, Wanjun et al. A potential therapeutic effect of CYP2C8 overexpression on anti-TNF- α activity. *Int J Mol Med* 2014, **34**(3), 725-732 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1844. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2014.1844>
- LORUSSO, Patricia M. et al. Co-administration of vismodegib with rosiglitazone or combined oral contraceptive in patients with locally advanced or metastatic solid tumors: a pharmacokinetic assessment of drug-drug interaction potential. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013, **71**(1), 193-202 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00280-012-1996-6. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-012-1996-6>
- MADAN, A. et al. In vitro metabolism of indiplon and an assessment of its drug interaction potential. *Xenobiotica* 2007, **37**(7), 736-752 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/00498250701433054. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00498250701433054>
- MADAN, Ajay et al. Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2003, **31**(4), 421-431 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.31.4.421. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/31/4/421>
- MACH, Claire M. et al. Evaluation of liposomal curcumin cytochrome p450 metabolism. *Anticancer Res* 2010, **30**(3), 811-814 [cit. 2021-11-30]. PMID: 20393001. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393001/>
- MANCY, A. et al. Diclofenac and its derivatives as tools for studying human cytochromes P450 active sites: particular efficiency and regioselectivity of P450 2Cs. *Biochemistry* 1999, **38**(43), 14264-14270 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1021/bi991195u. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi991195u>
- MANCY, A. et al. Interaction of sulfaphenazole derivatives with human liver cytochromes P450 2C: molecular origin of the specific inhibitory effects of sulfaphenazole on CYP 2C9 and consequences for the substrate binding site topology of CYP 2C9. *Biochemistry* 1996, **35**(50), 16205-16212 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1021/bi961950t. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi961950t>
- MANNHEIMER, B. et al. The Effect of Carbamazepine on Warfarin Anticoagulation: A Register-Based Nationwide Cohort Study Involving the Swedish Population. *J Thromb Haemost* 2016, **14**(4), 765-771 [cit. 2020-10-21]. DOI: 10.1111/jth.13268. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26792124/>
- MARILL, Julie et al. Human cytochrome P450s involved in the metabolism of 9-cis- and 13-cis-retinoic acids. *Biochem Pharmacol* 2002, **63**(5), 933-943 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/s0006-2952(01)00925-x. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000629520100925X?via%3Dihub>
- MARWA, Karol J. et al. Cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms in an indigenous Tanzanian population: a concern about the metabolism of artemisinin-based combinations. *Malar J* 2014, **13**, 420 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1186/1475-2875-13-420. Dostupné z: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-420>

MATSUO, Mitsuhiro et al. Increased risk of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients using clopidogrel: a retrospective pilot study. *J Anesth* 2017, **31**(4), 631-635 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00540-017-2362-y. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00540-017-2362-y>

MCCLUE, Steven J. a Iain STUART. Metabolism of the trisubstituted purine cyclindependent kinase inhibitor seliciclib (R-roscovitine) in vitro and in vivo. *Drug Metab Dispos* 2008, **36**(3), 561-570 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.019232. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/36/3/561>

MENON, Rajeev M. et al. Drug-drug interaction profile of the all-oral anti-hepatitis C virus regimen of paritaprevir/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *J Hepatol* 2015, **63**(1), 20-29 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.026. Dostupné z: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00057-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00057-4/fulltext)

MINERS, J. O. et al. Torsemide metabolism by CYP2C9 variants and other human CYP2C subfamily enzymes. *Pharmacogenetics* 2000, **10**(3), 267-270 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1097/00008571-200004000-00008. Dostupné z: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Citation/2000/04000/Torsemide_metabolism_by_CYP2C9_variants_and_other.8.aspx

MISAKA, Shingen et al. Effects of green tea catechins on cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C19, 2D6 and 3A activities in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013, **28**(3), 244-249 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-101. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715304080?via%3Dihub>

MOLLER, Robert A. et al. Effects of steady-state lasofoxifene on CYP2D6- and CYP2E1-mediated metabolism. *Ann Pharmacother* 2006, **40**(1), 32-37 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1345/aph.1G347. Dostupné z: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1G347>

MONSARRAT, B. et al. Biotransformation of taxoids by human cytochromes P450: structure-activity relationship. *Bull Cancer* 1997, **84**(2), 125-133 [cit. 2021-11-30]. PMID: 9180834. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9180834/>

MUKKAVILLI, Rao et al. Modulation of cytochrome P450 metabolism and transport across intestinal epithelial barrier by ginger biophenolics. *PLoS One* 2014, **9**(9), e108386 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1371/journal.pone.0108386. Dostupné z: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0108386>

MUKOYOSHI, M. et al. In vitro drug-drug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica* 2008, **38**(5), 496-510 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/00498250801956350. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00498250801956350>

MUSCHLER, Eugen et al. The role of human CYP2C8 and CYP2C9 variants in pioglitazone metabolism in vitro. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009, **105**(6), 374-379 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00457.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19614891/>

NAIK, Himanshu et al. The effects of febuxostat on the pharmacokinetic parameters of rosiglitazone, a CYP2C8 substrate. *Br J Clin Pharmacol* 2012, **74**(2), 327-335 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04182.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22242967/>

NAKAMURA, Katsunori et al. Inhibitory effects of nicardipine to cytochrome P450 (CYP) in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2005, **28**(5), 882-885 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1248/bpb.28.882. Dostupné z: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/28/5/28_5_882/_article

NARAHARISSETTI, Suresh Babu et al. Human liver expression of CYP2C8: gender, age, and genotype effects. *Drug Metab Dispos* 2010, **38**(6), 889-893 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.109.031542. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/38/6/889>

NEBOT, Noelia et al. Participation of CYP2C8 and CYP3A4 in the N-demethylation of imatinib in human hepatic microsomes. *Br J Pharmacol* 2010, **161**(5), 1059-1069 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00946.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20977456/>

NGUYEN, Linh et al. Pharmacokinetic (PK) drug interaction studies of cabozantinib: Effect of CYP3A inducer rifampin and inhibitor ketoconazole on cabozantinib plasma PK and effect of cabozantinib on CYP2C8 probe substrate rosiglitazone plasma PK. *J Clin Pharmacol* 2015, **55**(9), 1012-1023 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/jcph.510. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25854986/>

NIEMI, Mikko et al. Coadministration of Gemfibrozil and Itraconazole Has Only a Minor Effect on the Pharmacokinetics of the CYP2C9 and CYP3A4 Substrate Nateglinide. *Br J Clin Pharmacol* 2005, **60**(2), 208-217 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02385.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16042675/>

NIEMI, Mikko et al. Effect of Gemfibrozil on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glimepiride. *Clin Pharmacol Ther* 2001, **70**(5), 439-445 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1067/mcp.2001.119723. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11719730/>

NIEMI, Mikko et al. Effects of Gemfibrozil, Itraconazole, and Their Combination on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Repaglinide: Potentially Hazardous Interaction Between Gemfibrozil and Repaglinide. *Diabetologia* 2003b, **46**(3), 347-351 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00125-003-1034-7. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-003-1034-7>

NIEMI, Mikko et al. Gemfibrozil Considerably Increases the Plasma Concentrations of Rosiglitazone. *Diabetologia* 2003c, **46**(10), 1319-1323 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00125-003-1181-x. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-003-1181-x>

NIEMI, Mikko et al. Itraconazole, Gemfibrozil and Their Combination Markedly Raise the Plasma Concentrations of Loperamide. *Eur J Clin Pharmacol* 2006, **62**(6), 463-472 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-006-0133-z. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-006-0133-z>

NIEMI, Mikko et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005, **77**(6), 468-478 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.01.018. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961978/>

NIEMI, Mikko et al. Polymorphism in CYP2C8 is associated with reduced plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2003a, **74**(4), 380-387 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/S0009-9236(03)00228-5. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14534525/>

NIEMI, Mikko et al. The CYP2C8 Inhibitor Trimethoprim Increases the Plasma Concentrations of Repaglinide in Healthy Subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003d, **57**(4), 441-447 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02027.x. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2125.2003.02027.x>

NIEMI, Mikko K. et al. Rifampin Decreases the Plasma Concentrations and Effects of Repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2000, **68**(5), 495-500 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1067/mcp.2000.111183. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1067/mcp.2000.111183>

NIROGI, Ramakrishna et al. Chemical inhibitors of CYP450 enzymes in liver microsomes: combining selectivity and unbound fractions to guide selection of appropriate concentration in phenotyping assays. *Xenobiotica* 2015, **45**(2), 95-106 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498254.2014.945196. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2014.945196>

NIROGI, Ramakrishna et al. Identification of a suitable and selective inhibitor towards aldehyde oxidase catalyzed reactions. *Xenobiotica* 2014, **44**(3), 197-204 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498254.2013.819594. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498254.2013.819594>

NIWA, T. et al. Contribution of human hepatic cytochrome P450s and steroidogenic CYP17 to the N-demethylation of aminopyrine. *Xenobiotica* 1999, **29**(2), 187-193 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/004982599238731. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/004982599238731>

O'DONNELL, Charles J. et al. The development of a cocktail CYP2B6, CYP2C8, and CYP3A5 inhibition assay and a preliminary assessment of utility in a drug discovery setting. *Drug Metab Dispos* 2007, **35**(3), 381-385 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.106.012344. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/35/3/381>

OHYAMA, K. et al. A significant role of human cytochrome P450 2C8 in amiodarone N-deethylation: an approach to predict the contribution with relative activity factor. *Drug Metab Dispos* 2000, **28**(11), 1303-1310 [cit. 2021-11-30]. PMID: 11038157. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11038157/>

OCHOA, Dolores et al. Effect of gender and CYP2C9 and CYP2C8 polymorphisms on the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers. *Pharmacogenomics* 2015, **16**(9), 939-948 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2217/pgs.15.40. Dostupné z: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.15.40>

OLESEN, O. V. a K. LINNET. Identification of the human cytochrome P450 isoforms mediating in vitro N-dealkylation of perphenazine. *Br J Clin Pharmacol* 2000, **50**(6), 563-571 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00298.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136295/>

ONG, C. E. et al. The xenobiotic inhibitor profile of cytochrome P4502C8. *Br J Clin Pharmacol* 2000, **50**(6), 573-580 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00316.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11136296/>

PAGANOTTI, Giacomo M. et al. Distribution of human CYP2C8*2 allele in three different African populations. *Malar J* 2012, **11**, 125 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1186/1475-2875-11-125. Dostupné z: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-11-125>

PAGANOTTI, Giacomo M. et al. Human genetic variation is associated with Plasmodium falciparum drug resistance. *J Infect Dis* 2011, **204**(11), 1772-1778 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1093/infdis/jir629. Dostupné z: 849442

PAN, Yan et al. Inhibitory effects of cytochrome P450 enzymes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 by Labisia pumila extracts. *J Ethnopharmacol* 2012, **143**(2), 586-591 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.jep.2012.07.024. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037887411200493X?via%3Dihub>

PANG, Chia Yong et al. In vitro modulatory effects of flavonoids on human cytochrome P450 2C8 (CYP2C8). *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012, **385**(5), 495-502 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00210-012-0731-5. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00210-012-0731-5>

PARIKH, S. et al. Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphisms in CYP2C8: implications for malaria treatment in Africa. *Clin Pharmacol Ther* 2007, **82**(2), 197-203 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/sj.cpt.6100122. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17361129/>

PARIS, Brandy L. et al. In vitro inhibition and induction of human liver cytochrome p450 enzymes by milnacipran. *Drug Metab Dispos* 2009, **37**(10), 2045-2054 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.109.028274. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/37/10/2045>

PARK, Joon Hee et al. Effects of silymarin and formulation on the oral bioavailability of paclitaxel in rats. *Eur J Pharm Sci* 2012, **45**(3), 296-301 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.11.021. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098711004283?via%3Dihub>

PARK, So-Young et al. Strong and Selective Inhibitory Effects of the Biflavonoid Selamariscina A against CYP2C8 and CYP2C9 Enzyme Activities in Human Liver Microsomes. *Pharmaceutics* 2020, **12**(4), 343 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040343. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/4/343>

pathways of gliclazide elimination. *Br J Clin Pharmacol* 2007, **64**(4), 450-457 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02943.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517049/>

PECHANDOVÁ, Kristina et al. Genetic polymorphisms of CYP2C8 in the Czech Republic. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012, **16**(7), 812-816 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0275. Dostupné z: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2011.0275>

PICARD, Nicolas et al. CYP3A5 genotype does not influence everolimus in vitro metabolism and clinical pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Transplantation* 2011, **91**(6), 652-656 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1097/TP.0b013e31820ae4ac. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324087/>

PICARD, Nicolas et al. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metab Dispos* 2005, **33**(5), 689-695 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.105.003681. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/33/5/689>

PICHARD, L. et al. Oxidative metabolism of lansoprazole by human liver cytochromes P450. *Mol Pharmacol* 1995, **47**(2), 410-418 [cit. 2021-11-30]. PMID: 7870052. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7870052/>

PROJEAN, D. et al. Identification of CYP3A4 and CYP2C8 as the major cytochrome P450 s responsible for morphine N-demethylation in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2003, **33**(8), 841-854 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/0049825031000121608. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0049825031000121608>

PRUEKSARITANONT, Thomayant et al. Comparative effects of fibrates on drug metabolizing enzymes in human hepatocytes. *Pharm Res* 2005, **22**(1), 71-78 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s11095-004-9011-5. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11095-004-9011-5>

PRUEKSARITANONT, Thomayant et al. The human hepatic metabolism of simvastatin hydroxy acid is mediated primarily by CYP3A, and not CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 2003, **56**(1), 120-124 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01833.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848784/>

PUNYAWUDHO, Baralee et al. Characterization of the Time Course of Carbamazepine Deinduction by an Enzyme Turnover Model. *Clin Pharmacokinet* 2009, **48**(5), 313-320 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2165/00003088-200948050-00003. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003088-200948050-00003>

PUSALKAR, S. et al. Absorption, metabolism, and excretion of alisertib (MLN8237), an aurora A kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors or lymphomas, in 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting; 2014, San Francisco, CA, October 19-23, 2014. Dostupné z: <http://issx.confex.com/issx/19NA/webprogram/paper/Paper34303.html>

- QUINTIERI, Luigi et al. Inhibition of cytochrome P450 2C8-mediated drug metabolism by the flavonoid diosmetin. *Drug Metab Pharmacokinet* 2011, **26**(6), 559-568 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-048. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715306388?via%3Dihub>
- RAHMAN, A. et al. Selective biotransformation of taxol to 6 alpha-hydroxytaxol by human cytochrome P450 2C8. *Cancer Res* 1994, **54**(21), 5543-5546 [cit. 2021-11-30]. PMID: 7923194. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7923194/>
- RAMMOHAN, Bera et al. Human Cytochrome P450 Enzyme Modulation by *Gymnema sylvestre*: A Predictive Safety Evaluation by LC-MS/MS. *Pharmacogn Man* 2016, **12** (suppl 4): S389-S394 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.4103/0973-1296.191441. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761064/>
- RANA, Ritu et al. Hepatocyte nuclear factor 4alpha regulates rifampicin-mediated induction of CYP2C genes in primary cultures of human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2010, **38**(4), 591-599 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.109.030387. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/38/4/591>
- RAUCY, Judy L. et al. Expression and induction of CYP2C P450 enzymes in primary cultures of human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, **302**(2), 475-482 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/jpet.102.033837. Dostupné z: <https://jpet.aspetjournals.org/content/302/2/475>
- REITMAN, M. L. et al. Rifampin's Acute Inhibitory and Chronic Inductive Drug Interactions: Experimental and Model-Based Approaches to Drug-Drug Interaction Trial Design. *Clin Pharmacol Ther* 2011, **89**(2), 234-242 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/clpt.2010.271. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191377/>
- RODRIGUES, A. D. et al. [O-methyl ¹⁴C]naproxen O-demethylase activity in human liver microsomes: evidence for the involvement of cytochrome P4501A2 and P4502C9/10. *Drug Metab Dispos* 1996, **24**(1), 126-136 [cit. 2021-11-30]. PMID: 8825200. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8825200/>
- ROWBOTHAM, Sophie E. et al. Relevance of nonsynonymous CYP2C8 polymorphisms to 13-cis retinoic acid and paclitaxel hydroxylation. *Drug Metab Dispos* 2010, **38**(8), 1261-1266 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.109.030866. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/38/8/1261>
- RÖWER, Susanne et al. Short communication: high prevalence of the cytochrome P450 2C8*2 mutation in Northern Ghana. *Trop Med Int Health* 2005, **10**(12), 1271-1273 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2005.01525.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16359408/>
- SAI, Y. et al. Assessment of specificity of eight chemical inhibitors using cDNA-expressed cytochromes P450. *Xenobiotica* 2000, **30**(4), 327-343 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/004982500237541. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/004982500237541>
- SAKAEDA, Toshiyuki et al. Effects of acid and lactone forms of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport. *Pharm Res* 2006, **23**(3), 506-512 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s11095-005-9371-5. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11095-005-9371-5>
- SALMINEN, Kaisa A. et al. Inhibition of human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes by plant isoquinoline alkaloids. *Phytomedicine* 2011, **18**(6), 533-538 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.08.012. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711310002667?via%3Dihub>
- SEVIOR, D. K. et al. Rapid screening of commercially available herbal products for the inhibition of major human hepatic cytochrome P450 enzymes using the N-in-one cocktail. *Xenobiotica* 2010, **40**(4), 245-254 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498251003592683. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498251003592683>

SHEBLEY, M. et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling Suggests Limited Drug-Drug Interaction Between Clopidogrel and Dasabuvir. *Clin Pharmacol Ther* 2017, **102**(4) 679-687 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpt.689. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.689>

SHIMOKAWA, Yoshihiko et al. Inhibitory Potential of Twenty Five Anti-tuberculosis Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull* 2015, **38**(9), 1425-1429 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1248/bpb.b15-00313. Dostupné z: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/38/9/38_b15-00313/_article

SHINODA, Yasutaka et al. Potential Drug Interaction Between Paclitaxel and Clopidogrel. *Biomed Rep* 2016, **5**(1), 141-145 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3892/br.2016.685. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2016.685>

SHITARA, Yoshihisa et al. Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther* 2004, **311**(1), 228-236 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/jpet.104.068536. Dostupné z: <https://jpet.aspetjournals.org/content/311/1/228>

SHRESTHA, Riya et al. Selective inhibition of CYP2C8 by fisetin and its methylated metabolite, geraldol, in human liver microsomes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2018, **33**(2), 111-117 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.dmpk.2017.12.006. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436716305249?via%3Dihub>

SHELLEMAN, H. et al. Pharmacoepidemiologic and in vitro evaluation of potential drug-drug interactions of sulfonylureas with fibrates and statins. *Br J Clin Pharmacol* 2014, **78**(3), 639-648 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/bcp.12353. Dostupné z: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12353>

SCHWARTZ, Jules I. et al. Effects of laropiprant, a selective prostaglandin D(2) receptor 1 antagonist, on the pharmacokinetics of rosiglitazone. *Cardiovasc Ther* 2009, **27**(4), 239-245 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2009.00104.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903187/>

SIDHARTA, P. N. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin receptor antagonist macitentan. *Clin Pharmacokinet* 2015, **54**(5), 457-471 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s40262-015-0255-5. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-015-0255-5>

SINGH, Rajinder et al. Functional role of Ile264 in CYP2C8: mutations affect haem incorporation and catalytic activity. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008, **23**(3), 165-174 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2133/dmpk.23.165. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715301786?via%3Dihub>

SKERJANEC, Andrej et al. Investigation of the Pharmacokinetic Interactions of Deferasirox, a Once-Daily Oral Iron Chelator, With Midazolam, Rifampin, and Repaglinide in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010, **50**(2), 205-213 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1177/0091270009340418. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19940232/>

SOYAMA, Akiko et al. Amiodarone N-deethylation by CYP2C8 and its variants, CYP2C8*3 and CYP2C8 P404A. *Pharmacol Toxicol* 2002, **91**(4), 174-178 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2002.910404.x. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12530467/>

SPEED, William C. et al. Global variation in CYP2C8-CYP2C9 functional haplotypes. *Pharmacogenomics J* 2009, **9**(4), 283-290 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/tpj.2009.10. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/tpj200910>

SPINA E. a D. ITALIANO. Chapter 25: Drug interactions. In: Shorvon S et al. eds: The Treatment of Epilepsy, fourth edition, John Wiley & Sons, 2015

STAGE, Tore B. et al. The role of genetic variants in CYP2C8, LPIN1, PPARGC1A and PPAR α on the trough steady-state plasma concentrations of rosiglitazone and on glycosylated haemoglobin A1c in type 2 diabetes. *Pharmacogenomics* 2013, **23**(4), 219-227 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32835f91fc. Dostupné z: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/Abstract/2013/04000/The_role_of_genetic_variants_in_CYP2C8,_LPIN1,,5.aspx

STÖRMER, E. et al. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000, **28**(10), 1168-1175 [cit. 2021-11-30]. PMID: 10997935. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10997935/>

Study #058. In: FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Singulair®, Application Numbers 20-829, 20-830, Merck, 1998 Dostupné z: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20830_Singulair_biopharmr.pdf

Study 1932. In: FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Teriflunomide, Application Number 202992Orig1s000, Sanofi-Aventis, 2012 Dostupné z: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202992Orig1s000ClinpharmR.pdf

Study NCT02230033: Study to Assess Drug-Drug Interaction Between Itraconazole or Gemfibrozil and JNJ-56021927. Dostupné z: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02230033>

SUAREZ-KURTZ, G. et al. Global pharmacogenomics: Impact of population diversity on the distribution of polymorphisms in the CYP2C cluster among Brazilians. *Pharmacogenomics J* 2012, **12**(3), 267-276 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/tj.2010.89. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/tj201089>

SUN, Dong-Xue et al. Reversible inhibition of three important human liver cytochrome p450 enzymes by tiliroside. *Phytother Res* 2010, **24**(11), 1670-1675 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/ptr.3189. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21031626/>

SUTTLE, A. Benjamin et al. Assessment of the drug interaction potential and single- and repeat-dose pharmacokinetics of the BRAF inhibitor dabrafenib. *J Clin Pharmacol* 2015, **55**(4), 392-400 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/jcph.437. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25449654/>

SUTTON, D. et al. Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation: inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282**(1), 294-300 [cit. 2021-11-30]. PMID: 9223567. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9223567/>

SWANK, Kimberley A. et al. Adverse event detection using the FDA post-marketing drug safety surveillance system: Cardiotoxicity associated with loperamide abuse and misuse. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2017, **57**(2S), S63-S67. doi: 10.1016/j.japh.2016.11.011. Dostupné z: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1544-3191\(16\)30894-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1544-3191(16)30894-9)

TENG, Woon Chien et al. Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 3A4 by lapatinib. *Mol Pharmacol* 2010, **78**(4), 693-703 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/mol.110.065839. Dostupné z: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/78/4/693>

THOMAS, Maria et al. Activating and Inhibitory Functions of WNT/b-Catenin in the Induction of Cytochromes P450 by Nuclear Receptors in HepaRG Cells. *Mol Pharmacol* 2015b, **87**(6), 1013-1020 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/mol.114.097402. Dostupné z: <https://molpharm.aspetjournals.org/content/87/6/1013>

THOMAS, Maria et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α , directly regulates transcription of cytochrome P450 CYP2C8. *Front Pharmacol* 2015a, **6**, 261 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3389/fphar.2015.00261. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2015.00261/full>

TOMSON, T. et al. Relationship of Intraindividual Dose to Plasma Concentration of Carbamazepine: Indication of Dose-Dependent Induction of Metabolism. *Ther Drug Monit* 1989, **11**(5), 533-539 [cit. 2021-11-30]. PMID: 2815227. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2815227/>

TORNIO, Aleksii et al. Comparison of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) as inhibitors of cytochrome P450 2C8. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005, **97**(2), 104-108 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_134.x. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_134.x

TORNIO, Aleksii 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://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.2014.141>

TORNIO, Aleksii et al. Stereoselective Interaction Between the CYP2C8 Inhibitor Gemfibrozil and Racemic Ibuprofen. *Eur J Clin Pharmacol* 2007, **63**(5), 463-469 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-007-0273-9. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-007-0273-9>

TORNIO, Aleksii et al. The CYP2C8 Inhibitor Gemfibrozil Does Not Increase the Plasma Concentrations of Zopiclone. *Eur J Clin Pharmacol* 2006, **62**(8), 645-651 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-006-0155-6. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-006-0155-6>

TORNIO, Aleksii et al. Trimethoprim and the CYP2C8*3 allele have opposite effects on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Drug Metab Dispos* 2008, **36**(1), 73-80 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.107.018010. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/36/1/73>

TOTAH, Rheem A. a Allan E. RETTIE. Cytochrome P450 2C8: substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2005, **77**(5), 341-352 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.12.267. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15900280/>

Trial#116. In: FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review: Zurampic®, Application Number 207988Orig1s000, Ardea, 2014 Dostupné z: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207988Orig1s000ClinPharmR.pdf

TRIPATHI, Vinay Kumar et al. Monocrotophos Induces the Expression of Xenobiotic Metabolizing Cytochrome P450s (CYP2C8 and CYP3A4) and Neurotoxicity in Human Brain Cells. *Mol Neurobiol* 2017, **54**(5), 3633-3651 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s12035-016-9938-7. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-016-9938-7>

TURPEINEN, Miia et al. Effects of ospemifene on drug metabolism mediated by cytochrome P450 enzymes in humans in vitro and in vivo. *Int J Mol Sci* 2013, **14**(7), 14064-14075 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3390/ijms140714064. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1422-0067/14/7/14064>

TURPEINEN, Miia et al. Multiple P450 substrates in a single run: rapid and comprehensive in vitro interaction assay. *Eur J Pharm Sci* 2005, **24**(1), 123-132 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejps.2004.10.006. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098704002581?via%3Dihub>

UFER, Mike et al. Identification of cytochromes P450 2C9 and 3A4 as the major catalysts of phenprocoumon hydroxylation in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60**(3), 173-182 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00228-004-0740-5. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-004-0740-5>

UNGER, Matthias a Andreas FRANK. Simultaneous determination of the inhibitory potency of herbal extracts on the activity of six major cytochrome P450 enzymes using liquid chromatography/mass spectrometry and automated online extraction. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004, **18**(19), 2273-2281 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/rcm.1621. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15384148/>

UTGIKAR, Rucha a David S. RIDDICK. Downregulation of cytochrome P450 2C8 by 3-methylcholanthrene in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Can J Physiol Pharmacol* 2017, **95**(6), 768-771 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1139/cjpp-2017-0014. Dostupné z: <https://cdnsiencepub.com/doi/10.1139/cjpp-2017-0014>

VÁCLAVÍKOVÁ, Radka et al. Paclitaxel metabolism in rat and human liver microsomes is inhibited by phenolic antioxidants. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2003, **368**(3), 200-209 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s00210-003-0781-9. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00210-003-0781-9>

VAN DEN BERGH, An et al. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Apalutamide, Part 2: Investigating Interaction Potential Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model. *Clin Pharmacokinet* 2020, **59**(9), 1149-1160 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1007/s40262-020-00881-3. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-020-00881-3>

VANDENBRINK, Brooke M. et al. Evaluation of CYP2C8 inhibition in vitro: utility of montelukast as a selective CYP2C8 probe substrate. *Drug Metab Dispos* 2011, **39**(9), 1546-1554 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.111.039065. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/39/9/1546>

VANDENBRINK, Brooke M. et al. Cytochrome p450 architecture and cysteine nucleophile placement impact raloxifene-mediated mechanism-based inactivation. *Mol Pharmacol*. 2012, **82**, 835-842 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/mol.112.080739. Dostupné z: <https://doi.org/10.1124/mol.112.080739>

VENKATAKRISHNAN, K. et al. Relative contribution of CYP3A to amitriptyline clearance in humans: in vitro and in vivo studies. *J Clin Pharmacol* 2001, **41**(10), 1043-1054 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1177/00912700122012634. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583471/>

VERMEIR, Marc et al. In vitro studies on the metabolism of trabectedin (YONDELIS) in monkey and man, including human CYP reaction phenotyping. *Biochem Pharmacol* 2009, **77**(10), 1642-1654 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.02.020. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295209001208?via%3Dihub>

VERONESE, M. E. et al. Site-directed mutation studies of human liver cytochrome P-450 isoenzymes in the CYP2C subfamily. *Biochem J* 1993, **289**(Pt 2), 533-538 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1042/bj2890533. Dostupné z: <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/289/2/533/36909/Site-directed-mutation-studies-of-human-liver?redirectedFrom=fulltext>

VICKERS, A. E. et al. In vitro metabolism of tegaserod in human liver and intestine: assessment of drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2001, **29**(10), 1269-1276 [cit. 2021-11-30]. PMID: 11560869. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11560869/>

VICKERS, A. E. et al. Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1999, **27**(9), 1029-1038 [cit. 2021-11-30]. PMID: 10460803. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10460803/>

VINCENT, Stella H. et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C]sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos* 2007, **35**(4), 533-538 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.106.013136. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/35/4/533>

WALSKY, Robert L. et al. Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. *J Clin Pharmacol* 2005a, **45**(1), 68-78 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1177/0091270004270642. Dostupné z: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/0091270004270642>

WALSKY, Robert L. et al. Selective inhibition of human cytochrome P4502C8 by montelukast. *Drug Metab Dispos* 2005b, **33**(3), 413-418 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.104.002766. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/33/3/413>

WANG, Jun-Sheng et al. Gemfibrozil inhibits CYP2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002, **30**(12), 1352-1356 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.30.12.1352. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/30/12/1352>

WANG, Lifei et al. In vitro Assessment of Metabolic Drug-Drug Interaction Potential of Apixaban Through Cytochrome P450 Phenotyping, Inhibition, and Induction Studies. *Drug Metab Dispos* 2010, **38**(3), 448-458 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.109.029694. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/38/3/448>

WANG, Yedong et al. Pathway-dependent inhibition of paclitaxel hydroxylation by kinase inhibitors and assessment of drug-drug interaction potentials. *Drug Metab Dispos* 2014, **42**(4), 782-795 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.113.053793. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/42/4/782>

WANG, Zhangting et al. Characterizing the effect of cytochrome P450 (CYP) 2C8, CYP2C9, and CYP2D6 genetic polymorphisms on stereoselective N-demethylation of fluoxetine. *Chirality* 2014, **26**(3), 166-173 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/chir.22289. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464553/>

WAXMAN, D. J. et al. Steroid hormone hydroxylase specificities of eleven cDNA-expressed human cytochrome P450s. *Arch Biochem Biophys* 1991, **290**(1), 160-166 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/0003-9861(91)90602-f. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/000398619190602F?via%3Dihub>

WEI, Yun et al. Risk of Hypoglycemia and Concomitant Use of Repaglinide and Clopidogrel: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther* 2019, **106**(6), 1346-1352 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/cpt.1556. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1556>

White, C. Michael. Loperamide: A Readily Available but Dangerous Opioid Substitute. *J Clin Pharmacol* 2019, **59**(9), 1165-1169 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/jcph.1449. Dostupné z: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1449>

WINTER, H. R. et al. CYP2C8/9 mediate dapsone N-hydroxylation at clinical concentrations of dapsone. *Drug Metab Dispos* 2000, **28**(8), 865-868 [cit. 2021-11-30]. PMID: 10901692. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10901692/>

WONG, H. et al. Preclinical assessment of the absorption, distribution, metabolism and excretion of GDC-0449 (2-chloro-N-(4-chloro-3-(pyridin-2-yl)phenyl)-4-(methylsulfonyl)benzamide), an orally bioavailable systemic Hedgehog signalling pathway inhibitor. *Xenobiotica* 2009, **39**(11), 850-861 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.3109/00498250903180289. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00498250903180289>

XU, Cong a Zeruesenay DESTA. In vitro analysis and quantitative prediction of efavirenz inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effects on CYPs 2B6, 2C8, 2C9 and 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013,

28(4), 362-371 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-124. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1347436715304262?via%3Dihub>

XU, Mei-Juan et al. Inhibitory Effects of Danshen components on CYP2C8 and CYP2J2. *Chem Biol Interact* 2018, **289**, 15-22 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.cbi.2018.04.011. Dostupné: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279718300103?via%3Dihub>

YAMAZAKI, H. et al. In vitro inhibitory effects of troglitazone and its metabolites on drug oxidation activities of human cytochrome P450 enzymes: comparison with pioglitazone and rosiglitazone. *Xenobiotica* 2000, **30**(1), 61-70 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1080/004982500237820. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/004982500237820>

YAMAZAKI, H. et al. Oxidation of troglitazone to a quinone-type metabolite catalyzed by cytochrome P-450 2C8 and P-450 3A4 in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999, **27**(11), 1260-1266 [cit. 2021-11-30]. PMID: 10534310. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10534310/>

YANG, T. J. et al. Role of cDNA-expressed human cytochromes P450 in the metabolism of diazepam. *Biochem Pharmacol* 1998, **55**(6), 889-896 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/s0006-2952(97)00558-3. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295297005583?via%3Dihub>

YOSHIDA, K. et al. Transporter-mediated drug-drug interactions involving OATP substrates: predictions based on in vitro inhibition studies. *Clin Pharmacol Ther* 2012, **91**(6), 1053-1064 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1038/clpt.2011.351. Dostupné z: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.2011.351>

YU, Lushan et al. Influence of CYP2C8 polymorphisms on the hydroxylation metabolism of paclitaxel, repaglinide and ibuprofen enantiomers in vitro. *Biopharm Drug Dispos* 2013, **34**(5), 278-287 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1002/bdd.1842. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536207/>

YUAN, Yang et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by hops (*Humulus lupulus*) and hop prenylphenols. *Eur J Pharm Sci* 2014, **53**, 55-61 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.12.003. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098713004600?via%3Dihub>

ZANGER, Ulrich M. a Matthias SCHWAB. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013, **138**(1), 103-141 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725813000065?via%3Dihub>

ZHANG, J. George et al. Effect of Fifteen CYP3A4 in vitro Inducers on the Induction of CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in Plated Human Hepatocytes: A Trend Analysis. *Drug Metabol Rev* 2016; **48**, 28-157, poster P119 [cit. 2021-11-30]. Dostupné z: https://www.corning.com/catalog/cls/documents/posters/poster_2015_ISSX_P119_Effect_of_Fifteen_Inducer.pdf

ZHANG, Jiang-Wei et al. Inhibition of human liver cytochrome P450 by star fruit juice. *J Pharm Pharm Sci* 2007, **10**(4), 496-503 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.18433/j30593. Dostupné z: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/JPPS/article/view/776>

ZHARIKOVA, Olga L. et al. Identification of the major human hepatic and placental enzymes responsible for the biotransformation of glyburide. *Biochem Pharmacol* 2009, **78**(12), 1483-1490 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.08.003. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295209006820?via%3Dihub>

ZHENG, Yu Fen et al. Evaluation of the in vitro/in vivo drug interaction potential of BST204, a purified dry extract of ginseng, and its four bioactive ginsenosides through cytochrome P450 inhibition/induction and UDP-glucuronosyltransferase inhibition. *Food Chem Toxicol* 2014, **68**, 117-127 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1016/j.fct.2014.03.004. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278691514001215?via%3Dihub>

ZVYAGA, Tatyana et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Dispos* 2012, **40**(9), 1698-1711 [cit. 2021-11-30]. DOI: 10.1124/dmd.112.045575. Dostupné z: <https://dmd.aspetjournals.org/content/40/9/1698>