

Navození indukce CYP3A4 metamizolem potvrzené metodou TDM: případová studie s kvetiapinem

Ivana Tašková

Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Metamizol je analgetikum a antipyretikum s dlouhou historií klinického využití, jehož některé farmakologické vlastnosti, včetně bezpečnostního profilu, však dosud nejsou plně objasněny.

Novější studie ukazují, že metamizol působí jako středně silný induktor enzymů cytochromu P450 (CYP), zejména CYP3A4 a CYP2B6, což může vést ke změně plazmatických koncentrací současně podávaných léčiv z řad jejich substrátů.

V rámci tohoto článku je prezentována kazuistika pacientky, u které při pravidelném podávání metamizolu došlo k výraznému poklesu plazmatické koncentrace kvetiapinu (přibližně o 75 %), což odpovídá středně silné indukci CYP3A4. Po vysazení metamizolu se hladiny kvetiapinu vrátily zpět do terapeutického rozmezí. Význam tohoto poklesu byl potvrzen metodou terapeutického monitorování lékových hladin (TDM), která umožnila správnou interpretaci této lékové interakce.

Tato kazuistika, spolu s doplněním teoretických poznatků o indukčním působení metamizolu, podtrhuje klinickou relevanci jeho interakčního potenciálu a zdůrazňuje nutnost zvýšené opatrnosti při jeho souběžném podávání s léčivými metabolizovanými prostřednictvím CYP3A4 a CYP2B6.

Klíčová slova: metamizol, kvetiapin, léková interakce, indukce CYP3A4, terapeutické monitorování léčiv.

Induction of CYP3A4 by metamizole confirmed by TDM: a case study with quetiapine

Metamizole is an analgesic and antipyretic with a long history of clinical use, although some of its pharmacological properties, including its safety profile, remain incompletely understood.

Recent studies indicate that metamizole is a moderate inducer of cytochrome P450 enzymes (CYP), particularly CYP3A4 and CYP2B6, which may result in altered plasma concentrations of concurrently administered drugs that are substrates of these enzymes. This article presents a case report of a patient whose regular administration of metamizole led to a marked decrease (approximately 75%) in quetiapine plasma concentration, consistent with the moderate induction of CYP3A4. After discontinuing metamizole, quetiapine levels returned to the therapeutic range. The significance of this decline was confirmed by therapeutic drug monitoring (TDM), which enabled an accurate interpretation of this drug interaction. This case report, alongside a theoretical discussion on the inductive effects of metamizole, underscores the clinical relevance of its interaction potential and highlights the need for increased caution when co-administering it with drugs metabolised by CYP3A4 and CYP2B6.

Key words: metamizole, quetiapine, drug interaction, CYP3A4 induction, therapeutic drug monitoring.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

NETPHARM project (CZ.02.01.01/00/22_008/0004607), co-funded by the European Union.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(4):213-217

<https://doi.org/10.36290/far.2025.071>

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 10. 12. 2025

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.

ivana.taskova@bohnice.cz

Úvod

Metamizol (dipyrón) je pyrazolonový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými vlastnostmi. Používá se při léčbě akutní i chronické bolesti – zejména pooperační, kolikové, nádorové a při migrénách (1).

Přestože je v klinické praxi využíván již více než 100 let, některé informace o jeho farmakologických vlastnostech a bezpečnostním profilu zůstávají nadále relativně omezené. Samotný mechanismus účinku metamizolu dosud nebyl zcela objasněn; předpokládá se kombinace centrálního a periferního efektu. Teprve nedávno bylo také v rámci Evropské unie upraveno a sjednoceno doporučení ohledně použití metamizolu v těhotenství (možné je pouze ve třetím trimestru). Rovněž byla nově vydaná výstraha upozorňující na jeho hepatotoxický efekt. I postoj regulačních autorit k metamizolu se značně liší – zatímco ve státech střední a východní Evropy je široce využíván, v jiných zemích (například v USA, Kanadě či Švédsku) je jeho použití zakázáno kvůli riziku závažných hematotoxických reakcí (1, 2, 3). I navzdory těmto informacím metamizol zaujímá v České republice důležité místo v léčbě akutní bolesti, a to díky své účinnosti, relativně příznivému bezpečnostnímu profilu při krátkodobém podávání a schopnosti synergického účinku s NSAID a opioidy.

V posledních letech přibývá důkazů o jeho schopnosti ovlivňovat metabolismus jiných léčiv prostřednictvím indukce enzymů cytochromu P450 (CYP). Nejvýrazněji je doložen středně silný indukční vliv na CYP3A4 a CYP2B6, přičemž existují také náznaky o možném ovlivnění CYP2C19 a CYP2C9. V případě CYP1A2 je popisován naopak inhibiční vliv (4).

Interakční potenciál metamizolu je v klinické praxi často podceňován, přestože může vést k významným změnám plazmatických hladin substrátů výše zmíněných enzymů, a tím i k ovlivnění terapeutické účinnosti těchto léčiv, včetně řady psychofarmak.

Cílem této práce je ilustrovat význam interakčního potenciálu metamizolu na základě dostupných teoretických poznatků a kazuistiky z praxe, zejména s ohledem na jeho indukční vliv. Dále je cílem poukázat na nutnost pečlivého zvážení rizika vzniku této

interakce při pravidelném podávání metamizolu s vybranou skupinou léčiv, přičemž jako klíčový nástroj k její správné interpretaci by měla být považována metoda TDM. Základními indikacemi k provedení TDM jsou terapeutické selhání a/nebo nesnášenlivost léčiva při standardním dávkování, nejčastěji způsobené nonadherencí, individuálními metabolickými odchylkami nebo lékovými interakcemi. Česká psychiatrická společnost např. zařadila TDM v roce 2018 do doporučených diagnostických a léčebných postupů v oboru psychiatrie.

Metamizol

Metamizol je indikován k léčbě akutní i chronické bolesti a dále při horečce nereagující na jinou léčbu. Je dostupný v několika lékových formách – tablety, perorální, infuzní a injekční roztok. U dospělých a dospívajících nad 15 let lze perorálně podat jednorázovou dávku až 1 000 mg, kterou lze opakovat po 6–8 hodinách, přičemž maximální denní dávka činí 4 000 mg. U parenterálního podání (i. v. a i. m.) může být po zhodnocení rizik maximální jednotlivá i denní dávka navýšena. Účinek nastupuje přibližně do 30 minut po parenterálním podání a za 30–60 minut po perorálním podání (5, 6). Metamizol je řazen mezi neopioidní analgetika (první stupeň analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace). Jeho analgetický a antipyretický efekt je podmíněn jak centrálním, tak periferním účinkem – prostřednictvím slabé inhibice cyklooxygenázy. Při krátkodobém

podání v rámci terapie akutní bolesti je jeho účinnost v ekvianalgetických dávkách srovnatelná nebo vyšší než u paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové. Dále snižuje intenzitu nádorové bolesti srovnatelně s NSAID a více než paracetamol (3).

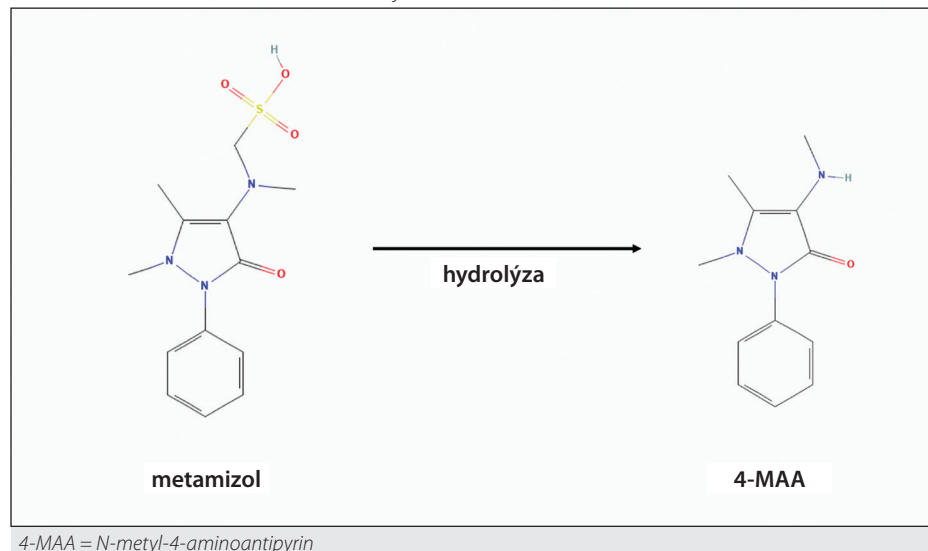
Metamizol je proléčivo. Po perorálním podání se spontánně hydrolyzuje na hlavní aktivní metabolit N-metyl-4-aminoantipyrin (4-MAA) a ten je dále za pomoci CYP demetylace přeměněn na 4-aminoantipyrin (4-AA), který je v druhé fázi biotransformace přeměněn na koncový metabolit N-acetyl-4-aminoantipyrin (4-AAA). 4-MAA je také za pomoci oxidace (CYP) metabolizován na druhý koncový metabolit N-formyl-4-aminoantipyrin (4-FAA) (4).

Struktura metamizolu a jeho hlavního metabolitu je zobrazena na obrázku 1.

Metabolity metamizolu se váží na bílkoviny krevní plazmy v malé míře a jsou renálně eliminovány s terminálním poločasem 7–10 hodin, který se při renální insuficienci prodlužuje (3, 5, 6).

Při srovnání rizik metamizolu s ostatními analgetiky (NSAID, paracetamol, opioidy) nebo placebem byla potvrzena jeho relativní bezpečnost při krátkodobém podávání (2). Naopak chybějí robustní data o bezpečnosti při střednědobém a dlouhodobém užívání. Mezi časté nežádoucí účinky patří hypotenze po intravenózním podání. Největší obavy přetrvávají ohledně hematotoxicity, která je vzácnější, avšak potenciálně fatální, pokud není včas diagnostikována. Dále jsou popisovány

Obr. 1. Chemická struktura metamizolu a jeho aktivního metabolitu 4-MAA (7, 8)



vány anafylaktické reakce a v poslední době se diskutuje i možná hepatotoxicita metamizolu (3, 5, 6). I přes uvedená rizika však metamizol představuje cenově dostupnou a v klinické praxi široce využívanou alternativu v léčbě bolesti.

Vliv metamizolu na metabolismus ostatních léčiv

Ačkoliv byl indukční vliv metamizolu na metabolismus substrátů CYP3A4 popsán již ve 20. století (9), v klinické praxi se začal tento fakt plně reflektovat až v posledních několika letech, zejména po publikaci rozsáhlé studie Bachmanna a kol. (2020) (4).

Na základě této a dříve publikovaných studií (10–13) se ukazuje, že metamizol je schopen indukovat širší spektrum enzymů CYP. Nejlépe je dokumentována středně silná indukce CYP3A4 a CYP2B6; metamizol je však pravděpodobně také induktorem CYP2C19 (rovněž středně silný) a CYP2C9 (spíše slabý). Současně byla popsána inhibice enzymu CYP1A2 (4). Jeho interakční potenciál je klinicky relevantní i v oboru psychiatrie, vzhledem k tomu, že se tyto enzymy významně podílí na metabolismu řady psychofarmak (14, 15, 16). V tabulce 1 jsou přehledně uvedeny substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 a CYP1A2 z řad psychofarmak, jejichž metabolismus může být současným podáváním metamizolu teoreticky ovlivněn (15, 16).

Za indukčním vlivem zřejmě stojí hlavní aktivní metabolit metamizolu 4-MAA, který zvyšuje expresi proteinů CYP3A4 a CYP2B6 aktivací konstitutivního androstanového receptoru (CAR, constitutive androstane receptor). Není však zatím jasné, zda se jedná o aktivaci přímou nebo nepřímou. Za jeho širokospektrou indukci stojí pravděpodobně i strukturální podobnost s fenobarbitalem, který rovněž indukuje mnoho CYP, přičemž je popsán i stejný mechanismus této indukce (CAR aktivace), zejm. v případě CYP2B6 (4).

Informace vyplývající z literatury založené na důkazech ohledně problematiky interakčního potenciálu metamizolu jsou tedy velmi rozsáhlé a naznačují, že jeho pravidelné užívání může významně snižovat plazmatické hladiny zejména substrátů CYP3A4 a CYP2B6. Bachmann a kol. (2021) popisují, že

Tab. 1. Příklady substrátů CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6 z řad psychofarmak (15, 16)

Skupina psychofarmak	Substráty CYP3A4	Substráty CYP2B6	Substráty CYP2C19	Substráty CYP2C9	Substráty CYP1A2
Antidepresiva	Mirtazapin, trazodon	Bupropion, sertralin	Amitriptylin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, imipramin, klomipramin, moklobemid, sertralin, venlafaxin	Fluoxetin	Agomelatin, duloxetin, fluvoxamin
Antipsychotika	Aripiprazol, haloperidol, kvetiapin, lurasidon, sertindol, ziprasidon	–	Klozapin	–	Klozapin, olanzapin
Jiné	Alprazolam, buspiron, karbamazepin, zolpidem, zopiklon	Metadon	Atomoxetin, bromazepam, diazepam	–	Melatonin

Tučně jsou označena léčiva, u kterých je dopad interakce s metamizolem pravděpodobně výraznější.

Pozn.: Přehled substrátů jednotlivých izoenzymů CYP vychází z dostupných odborných zdrojů o lékových interakcích a metabolických cestách léčiv. Mezi ně patří např. Flockhartova tabulka (často aktualizovaná, se zaměřením na interakce zprostředkované CYP), česká databáze Interakcí InfoPharm (PharmDr. Suchopára), mezinárodní databáze typu Stockley's Drug Interactions či Micromedex, dále databáze PharmKGB (graficky přehledné zobrazení metabolických cest léčiv) a databáze UpToDate (včetně farmakodynamických interakcí). Každý systém má své specifické výhody – frekvenci aktualizací, rozsah a původ zdrojů, způsob klasifikace interakcí či vizuální přehlednost. V klinické praxi je vhodné kombinovat více zdrojů, výsledky interpretovat s určitou rezervou a vždy je zasadit do individuálního klinického kontextu.

po týdenním podávání metamizolu v dávce 1 000 mg 3× denně dochází k poklesu AUC (area under curve, plocha pod křivkou) efavirenzu – výhradního substrátu a indikátoru aktivity CYP2B6 – o 79 % a k 68 % poklesu AUC midazolamu, který je výhradním substrátem a indikátorem aktivity CYP3A4 (4).

Watermeyer a kol. (2024) provedli retrospektivní observační studii, v rámci níž z velkého souboru přes 3 600 pacientů vybrali skupinu (n = 33) užívající souběžně kvetiapin a metamizol a spárovali ji s kontrolní skupinou (n = 33) dle věku, pohlaví, hmotnosti, dávky kvetiapinu a dalších charakteristik. Plazmatické koncentrace kvetiapinu u skupiny užívající metamizol byly o > 50 % nižší (medián 45,2 vs. 92,0 ng/ml, p = 0,003); pokud byly plazmatické koncentrace vztaženy na dávku, pokles byl ještě výraznější – C/D poměr byl o 69 % nižší v porovnání s kontrolní skupinou (p = 0,001) (17).

Otázka zůstává, kdy a v jaké míře máme interakční potenciál metamizolu zohledňovat v praxi. Přístup kliniků k této interakci se pohybuje od obezřetného po spíše laxní. Nejspolehlivějším způsobem, jak ověřit její klinický dopad, je využít metody TDM, která

je dnes dostupná pro většinu běžně užívaných psychofarmak.

Pro ilustraci vlivu pravidelného podávání metamizolu na substráty CYP3A4 je níže uvedena kazuistika z praxe psychiatrické nemocnice.

Kazuistika

Pacientka byla přijata 29. 3. 2024 s dg. F61 (smíšené a jiné poruchy osobnosti) ke své 22. hospitalizaci na doporučení svého ambulantního psychiatra pro suicidální proklamace v terénu poruchy osobnosti. Současně pacientka prožívá obtížnou životní situaci (hrozí ztráta bydlení, nedávná ztráta jednoho z rodičů).

V osobní anamnéze figuruje dále hypotyreóza a refluxní choroba jícnu (GERD). Hmotnost pacientky se během hospitalizace pohybovala mezi 82 až 84 kg, výška byla 171 cm, BMI 28,1–28,7 kg/m².

Vstupně u pacientky dominovala pasivita a vyhýbavé chování, současně se opakovaně sebepoškozuje, včetně hluboké řezné rány – recentně před přijetím. Rána byla infikovaná, proto byla pacientka vstupně zajištěna antibiotiky (Dalacin C 300 mg tbl. každých 8 hodin).

Další pravidelná medikace (účinné látky, jak nastaveno v ambulanci) ve formátu R (8:00 h) – P (12:00 h) – V (19:00 h):

kvetiapiin 200 mg tbl.	0-0-4
sertralin 100 mg tbl.	2-0-0
pregabalin 150 mg cps.	1-1-1 (protiúzkostně)
valproát 500 mg tbl ret.	1-0-2 (thymostabilizačně)
omeprazol 20 mg cps.	1-0-1
levotyroxin 50 µg tbl.	½-0-0 (pro hypotyreózu)

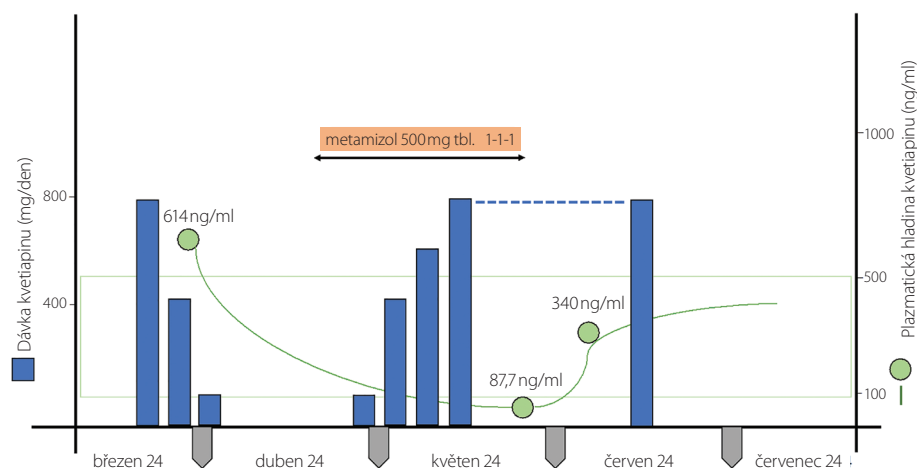
V den příjmu byla zachycena supratherapeutická plazmatická hladina kvetiapiinu – 614 ng/ml (metodou LCMS/MS, odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d; referenční rozmezí 100–500 ng/ml) (15). Současně měla pacientka zvýšené CRP (131 mg/l) vlivem infikované rány na zápěstí. Dávka kvetiapiinu byla postupně redukována a následně byl kvetiapiin zaměněn za olanzapin, který byl podáván několik týdnů.

Nadále docházelo k automutilacím a dominovaly závislé a vyhýbavé osobnostní rysy, zejména při snahách o aktivizaci, současně byla popisovaná emoční nestabilita s propady do deprese a s úzkostí. Olanzapin byl pro nárůst hmotnosti v první části hospitalizace vysazen a změněn zpět na kvetiapiin, který byl opět postupně titrován až do denní dávky 800 mg. Nově byla část dávky podávána ve formě s prodlouženým účinkem. Výrazné zlepšení stavu však stále nepřicházelo, proto bylo učiněno ještě několik úprav v medikaci, zejména převod valproátu na lithium a změna antidepresiva ze sertralinu na vortioxetin s cílem lepší thymostabilizace, zejména ovlivnění depresivní nálady.

Od 24. 4. 2024 byl do medikace přidán metamizol 500 mg 3× denně 1 tableta, protože pacientka pravidelně udávala bolesti páteře, rukou a nohou. NSAID se jevila méně vhodná pro udávanou diagnózu GERD.

Pro nedostatečnou kompenzaci stavu i přes četnou polyfarmacii byla dne 25. 5. 2024 opět stanovena kontrolní plazmatická hladina kvetiapiinu (odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d; z toho 400 mg ve formě s prodlouženým uvolňováním) s výsledkem subterapeutické

Obr. 2. Časový průběh podávání kvetiapiinu a metamizolu a plazmatických koncentrací kvetiapiinu (ng/ml)



Graf znázorňuje časový průběh dávkování kvetiapiinu (modře) a plazmatických koncentrací kvetiapiinu (zeleně; ng/ml) včetně doporučeného terapeutického rozmezí (100–500 ng/ml; zelený pás). Oranžově je vyznačena doba podávání metamizolu, který ovlivnil hodnoty plazmatických koncentrací kvetiapiinu.

hladiny 87,7 ng/ml. V rámci interpretace výsledku TDM vyšetření klinická farmaceutka poukázala na pravděpodobný indukční vliv metamizolu. Ten byl následující den vysazen a nahrazen nejprve paracetamolem (bez efektu), poté dočasně ibuprofenem. Dávka kvetiapiinu byla ponechána a pacientka i nadále užívala 800 mg denně. S odstupem (4. 6. 2024) byl proveden kontrolní odběr plazmatické hladiny kvetiapiinu – tentokrát již s výsledkem v rámci terapeutického rozmezí, a to 340 ng/ml (odběr před ranní dávkou v 7:00 h; na dávce 800 mg/d).

Stav pacientky se následně mírně stabilizoval, nadále dominovaly spíše úzkosti. Pacientka se cítila subjektivně lépe a absolvovala i propustky mimo areál.

První supratherapeutická hodnota plazmatické hladiny kvetiapiinu z konce března 2024 byla pravděpodobně podmíněna nadužíváním kvetiapiinu pacientkou v domácím prostředí; případně mohl mít vliv i zánětlivý stav (18). Při současném užívání metamizolu byla následně naměřena nízká plazmatická hladina kvetiapiinu. Po vysazení metamizolu došlo k nárůstu koncentrace kvetiapiinu na 340 ng/ml, kterou lze u této pacientky považovat za referenční hodnotu odpovídající stavu bez indukčního či inhibičního vlivu. Tato interpretace byla následně potvrzena

i opakovanými odběry provedenými s větším časovým odstupem. Ve srovnání s touto hodnotou vedla komedikace metamizolem k přibližně čtyřnásobnému snížení plazmatické hladiny kvetiapiinu (z 340 ng/ml na 87 ng/ml), což bylo provázáno selháním jeho klinického účinku.

Závěr

Metamizol je v literatuře založené na důkazech označován jako středně silný induktor enzymů CYP3A4 a CYP2B6. Pravděpodobně ovlivňuje také metabolismus substrátů CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2 (inhibice). Bachmann a kol. (2021) popsali, že při pravidelném podávání metamizolu dochází k poklesu AUC substrátů CYP3A4 o 68 % (4), což odpovídá našemu pozorování (pokles hladiny o 74,5 %) i definici středně silného induktoru CYP3A4 dle Evropské lékové agentury (19).

V klinické praxi může pravidelné podávání metamizolu – zejména v kombinaci s léčivými, která jsou významnými substráty CYP3A4 a CYP2B6 – vést u některých pacientů k poklesu jejich plazmatických koncentrací. V takových situacích může být vhodné zvažovat terapeutické monitorování léčiv s cílem předejít snížení nebo ztrátě terapeutického účinku.

LITERATURA

- Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyron (metamizole) for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD011421.
- Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associ-

ated adverse events: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0122918.

- Rychlíčková J, Jurečková H. Metamizol. Klin Farmakol Farm. 2021;35(1):94-98.

- Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE, et al. Metamizole is a moderate cytochrome P450 inducer via the constitutive androstane receptor and a weak inhibitor of CYP1A2. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(6):1505-1516.

5. Metamizol Kalceks 500mg/ml injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv; [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: www.sukl.cz.
6. Metamizol TEVA 500 mg tableta. Souhrn údajů o přípravku [online]. Praha: Státní ústav pro kontrolu léčiv; [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: www.sukl.cz.
7. PubChem. Metamizole, CID 4067 [online]. National Center for Biotechnology Information; [cit. 18. 4. 2025]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metamizole>.
8. PubChem. 4-Methylaminoantipyrine, CID 16615 [online]. National Center for Biotechnology Information; [cit. 18. 4. 2025]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Methylaminoantipyrine>.
9. Breithaupt MH, Krohmer E, Taylor L, et al. Time course of CYP3A activity during and after metamizole (dipyrone) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2023;89(8):2458-2464.
10. Saussele T, Lutz JD, Eichelbaum M, et al. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(3):265-274.
11. Qin WJ, Xu F, Xu JJ, et al. Rapid clinical induction of bupropion hydroxylation by metamizole in healthy Chinese men. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):999-1004.
12. Caraco Y, Zylber-Katz E, Fridlander M, et al. The effect of short-term dipyrone administration on cyclosporin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(6):475-478.
13. Gaebler AJ, Ducrey S, Russmann S, et al. Metamizole but not ibuprofen reduces the plasma concentration of sertraline: implications for the concurrent treatment of pain and depression/anxiety disorders. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(11):2166-2173.
14. Slanař O, Perlík F. Farmakogenetika metabolismu léčiv – z výzkumu do klinické praxe. *Remedia.* 2015;25.
15. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-2):9-62.
16. Flockhart DA, Oesterheld J. Flockhartova tabulka™: Lékové interakce prostřednictvím systému cytochromu P450 [online]. Indiana University School of Medicine; 2007 [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>.
17. Watermeyer F, Gerlach M, Haen E. Discovering interactions in polypharmacy: Impact of metamizole on quetiapine plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(7):2793-2801.
18. Scherf-Clavel M, Weidner A, Deckert J, et al. Pathological concentration of C-reactive protein is correlated to increased concentrations of quetiapine, but not of risperidone, olanzapine and aripiprazole in a naturalistic setting. *Pharmacopsychiatry.* 2020;53(1):30-35.
19. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions [online]. 2012 [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf.