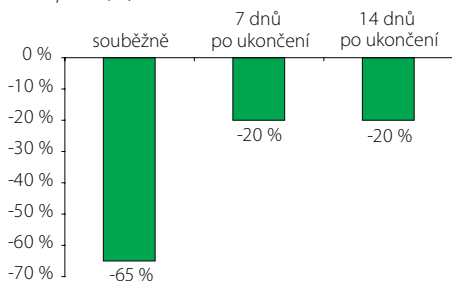


Z grafu 1 vyplývá, že opakované podávání inhibitoru P-glykoproteinu (dronedaronu) má mírně vyšší inhibiční efekt ve srovnání s jednorázovým podáním inhibitoru. Souběžné podávání dronedaronu považuje držitel rozhodnutí o registraci dabigatran-etexilátu za kontraindikované a při souběžném podávání verapamilu považuje za nezbytné snížení dávek dabigatran-etexilátu z obvyklých terapeutických dávek 150 mg 2krát denně na 110 mg 2krát denně a z obvyklých profylaktických dávek 220 mg 1krát denně na 150 mg (2 tobolky po 75 mg) 1krát denně. Těmito doporučeními držitele rozhodnutí o registraci je nezbytné se řídit.

Indukce P-glykoproteinu silným induktorem rifampicinem vede ke snížení expozice dabigatranu o 65 % (51). K úplné deindukci P-glykoproteinu dochází pomalu a původní aktivity P-glykoproteinu není dosaženo ani za 14 dnů po ukončení podávání rifampicinu, jak je vidět z grafu 2. Držitel rozhodnutí o registraci k souběžnému podávání dabigatran-etexilátu se silnými induktory P-glykoproteinu uvádí, že je třeba se mu vyhnout.

Graf 2. Léková interakce dabigatran-etexilát – rifampicin (51)

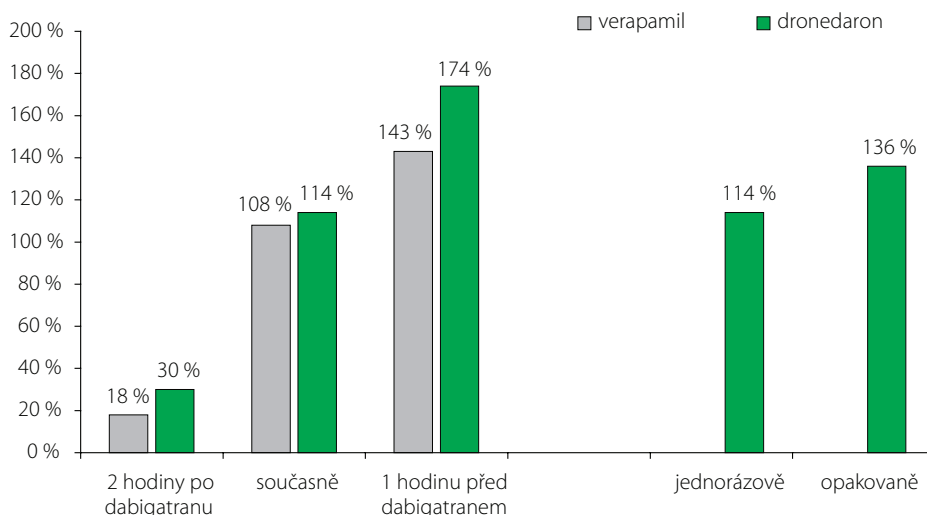


Dabigatran je substrát MATE1 a MATE2K (15) s K_m 4,0 μ M, respektive 8,0 μ M. Zatím není známo, zda inhibitory MATE snižují renální eliminaci dabigatranu a tím zvyšují jeho expozici a účinek.

Rivaroxaban

Rivaroxaban	
třída BDDCS	2
lipofilita	1,74
rozpuštnost ve vodě	0,01 mg/ml
vliv genetického polymorfismu CYP2J2	ne/ano
vliv genetického polymorfismu CYP3A5	ne
vliv genetického polymorfismu BCRP	ano
vliv genetického polymorfismu P-glykoproteinu	ano
interakční potenciál	střední

Graf 1. Léková interakce dabigatran-etexilát – verapamil a dabigatran-etexilát – dronedaron (38, 39)



Tab. 6. Lékové interakce dabigatran-etexilátu s inhibitory P-glykoproteinu

	perpetrátor	↑ AUC	↑ Cmax	↑ Cthrough	zdroj
kontraindikace souběžného podávání	cyklosporin	–	–	–	–
	dronedaron	136 %	125 %	–	FDA Pradaxa® (39)
	itronazonol	86 %	106 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
	ketokonazol 1. den	135 %	138 %	–	BI Trial No. 1160.101
	ketokonazol 8. den	153 %	149 %	–	Synopsis, 2009 (41)
	glekaprevir/pibrentasvir	138 %	105 %	–	Kosloski et al., 2019 (42)
snížení dávky ze 300 mg/den na 220 mg/den nebo 150 mg/den dle indikace	amiodaron	60 %	50 %	–	SPC ČR Pradaxa® (43)
	chinidin	53 %	56 %	–	FDA Pradaxa® (39)
	verapamil 1 hodinu před	143 %	179 %	–	Härtter et al., 2013 (38)
	verapamil současně	108 %	129 %	–	
	verapamil 2 hodiny po	18 %	12 %	–	
	bez vyjádření držitele, respektive bez nutnosti změnit dávku(s)	daklatasvir	27 %	65 %	–
darunavir/kobicistat		88 %	99 %	–	SPC ČR: Rezolsta®
darunavir/ritonavir		–	–	447 %	Testa et al., 2020 (44)
flukonazol		27 %	3 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
isavukonazol		51 %	59 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
klarithromycin		60 %	49 %	–	Delavenne et al., 2012 (45)
klarithromycin		100 %	80 %	–	Gouin-Thibault et al., 2017 (84)
klopidoogrel		35 %	32 %	–	Härtter et al., 2013 (46)
kobicistat *)		74 %	140 %	–	Kumar et al., 2017 (47)
		110 %	127 %	–	Brooks et al., 2017(48)
lopinavir/ritonavir		–	–	364 %	Testa et al., 2020 (44)
nirmatrelvir/ritonavir		95 %	133 %	–	Cox et al., 2023 (49)
posakonazol		110 %	115 %	–	Rohr et al., 2022 (40)
ritonavir		15 %	13 %	–	Kumar et al., 2017 (47)
sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir		161 %	187 %	–	FDA Vosevi®
tikagrelor		73 %	95 %	–	Wang et al., 2020 (50)

šedě podbarvené řádky znázorňují kontraindikované podávání obou léků podle příslušného držitele rozhodnutí o registraci; *) kontraindikace dále platí pro následující kombinované přípravky obsahující kobicistat: Genvoya®, Strilbid® a Symtuza® S) Upozornění: rozhodnutí o změně dávky dabigatranu se opírá i o další rizikové faktory dotyčného pacienta, například snížení funkce ledvin, vysoký věk nebo hmotnost nižší než 60 kg

Účinnost a bezpečnost rivaroxabanu je závislá na genetickém polymorfismu P-glykoproteinu (52, 53). Farmakinetické vlastnosti rivaroxabanu také ovlivňuje polymorfismus NAT2 (54). Riziko krvácení je v případě rivaroxabanu zvýšeno u polymorfismů,

kteřé jsou spojeny se sníženou aktivitou P-glykoproteinu, např. rs4148732, kde riziko krvácení dosahuje 1,39 (1,02–1,90 na 95% hladině spolehlivosti).

Podle výzkumníků společnosti Bayer (4) je 18 % rivaroxabanu metabolizováno ces-