

Tab. 8. Interakce ostatních protizáchvatových léků (AC) dostupných v ČR (leden 2025) s DOAC

Anti-epileptikum	Indukce/inhibice	Dostupné informace	Závěr
Primidon	Středně silná indukce CYP3A4 a P-gp	Spolu s jinými indukujícími AC: ↑ riziko subterapeutických p.k. DOAC 12,7x (13). ↑ riziko TE příhody jen 1,5 (NS) (8). 1 kazuistika selhání účinku (36) a další kazuistika s popisem postupu rozhodování (37). Lze důvodně předpokládat, že intenzita interakce bude podobná jako u fenobarbitalu.	↑ riziko vzniku subterapeutických p.k. DOAC, lze důvodně předpokládat, že intenzita interakce bude podobná jako u fenobarbitalu.
Oxkarbazepin	Inhibice/indukce CYP3A4, indukce P-gp	Ve studii spolu s jinými indukujícími AC: ↑ riziko subterapeutických p.k. DOAC (13). 2 kazuistiky selhání účinku (39, 40). Nezvyšuje riziko krvácivých komplikací (20).	↑ riziko subterapeutických p.k. intenzita interakce bude nižší než u karbamazepinu (38).
Topiramát	Indukce CYP3A4?	V 1 studii nebylo zjištěno ↑ rizika TE (8, 45) a v jiné studii Wang et al., 2020 nebylo zjištěno ↑ rizika krvácení.	Interakce (pokud existuje) zřejmě není klinicky závažná.
Eslikarbazepin	Slabá indukce CYP3A4	Žádné informace nebyly zaznamenány.	Lze předpokládat, že klinicky významně neinteraguje.
Stiripentol	Silná inhibice CYP3A4 (41)	Snížení clearance karbamazepinu (jiný substrát CYP3A4 a P-gp) o 50 % (42).	Možnost klinicky významného ↑ p.k. rivaroxabanu a apixabanu, SPC (41): opatrnost
Perampanel	Inhibitor/induktor CYP3A4	SPC (43): ↓ AUC midazolamu (citlivý substrát CYP3A4) pouze o 13 %.	Lze předpokládat, že s DOAC neinteraguje.
Rufinamid	Indukce CYP3A4	SPC rufinamidu (44) uvádí, že bylo pozorováno ↑ aktivity CYP3A4 o 55 % a ↓ expozice triazolamu o 36 % (substrát CYP3A4). SPC upozorňuje, že není ani vyloučena indukce P-gp.	SPC: po dobu prvních 2 týdnů pečlivě monitorovat pacienty užívající substráty CYP3A4 (rivaroxaban a apixaban) a totéž 2 týdny po ukončení rufinamidu.
Cenobamat	Středně silná indukce CYP3A4	V 1 studii (46) ↓ AUC midazolamu o 72 % (midazolam je podstatně citlivější substrát CYP3A4 než rivaroxaban a apixaban).	U některých pacientů by mohlo dojít ke klinicky významnému ↓ p.k. rivaroxabanu a apixabanu, SPC (47): opatrnost.
Kanabidiol	Inhibice CYP3A4 a P-gp	V 1 studii (48) ↑ AUC midazolamu o 56 %. SPC (49): ↑ p.k. everolimu (substrát CYP3A4 a P-gp).	U pacientů s poruchou funkce ledvin by ↑ p.k. DOAC mohlo být klinicky významné, SPC (49): zvážit monitorování.
Fenfluramin	Indukce CYP3A4 (SPC (51))	Modelace (50) na základě in vitro studie: při podávání fenfluraminu v doporučeném dávkování jeho indukční schopnost nebude klinicky významná (změna p.k. nepřevyší 20 %).	↓ p.k. nelze zcela vyloučit, ale zřejmě nebude klinicky významné.

jsou neúplné. Reakce pacientů na lékové interakce DOAC jsou zřejmě různé a ani u AC, které mohou plazmatické koncentrace DOAC výrazně snížit, není dosti dobře možné toto

predikovat. Pokud je to možné, je třeba při rozvaze o podání DOAC a jeho dávkování postupovat podle doporučených postupů (např. Táborský et al. (2023) (6)) a zvážit další

rizikové faktory pacienta, nebo při rozpacích volit jinou, bezpečnější medikaci, která s DOAC neinteraguje, nebo upřednostnit podání warfarinu.

LITERATURA

- Yu AXX, Malo S, Swenson LW, et al. Temporal Trends in the Use and Comparative Effectiveness of Direct Oral Anticoagulant Agents Versus Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Canadian Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e007129.
- Zárubová J, Komárek V. Antiepileptika, in: Suchopár J, et al. Compendium, Léčiva používaná v podmínkách ČR. 2018: str. 231-260.
- Galgani A, Palleria C, Iannone F, et al. Pharmacokinetic interactions of clinical interest between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Front Neurol.* 2018;9:1067.
- Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. Odborné materiály neuromuskulární sekce České neurologické společnosti. [Internet]. [3.2.2025]. Available from: <https://www.neuromuskularni-sekce.cz/index.php?pg=odborne-materialy--doporučeny-postup-pro-lecbu-neuropaticke-bolesti>.
- Acton EK, Gelfand MA, Hennessy S, et al. Trends in oral anticoagulant co-prescription with antiepileptic drugs among adults with epilepsy, 2010–2018. *Epilepsy Behav.* 2020;113:107550.
- Táborský M, Kautzner J, Fedorco M, et al. Praktický průvodce Evropské asociace srdečního rytmu pro používání přímých perorálních antikoagulantů u pacientů s fibrilací síní, verze 2021. Překlad dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2023;65(Suppl. 1):23-75.
- Ranzato F, Roberti R, Deluca C, et al. Pilot study on the probability of drug-drug interactions among direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications (ASMs): a clinical perspective. *Neurol Sci.* 2024;45(1):277-288.
- Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association Between Use of Pharmacokinetic-Interacting Drugs and Effectiveness and Safety of Direct Acting Oral Anticoagulants: Nested Case-Control Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(6):1526-1536.
- Ngo LT, Yang SY, Tran QT, et al. Effects of Carbamazepine and Phenytoin on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban. *Pharmaceutics.* 2020;12(11):1040.
- Ngo LT, Yun HY, Chae JW. Application of the Population Pharmacokinetics Model-Based Approach to the Prediction of Drug-Drug Interaction between Rivaroxaban and Carbamazepine in Humans. *Pharmaceutics (Basel)* 2023;16(5):684.
- Lutz JD, Kirby BJ, Wang Lu, et al. Cytochrome P450 3A Induction Predicts P-glycoprotein Induction; Part 2: Prediction of Decreased Substrate Exposure After Rifabutin or Carbamazepine. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(6):1191-1198.
- Perlman A, Goldstein R, Cohen LC, et al. Effect of Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on the Risk of Sub-Therapeutic Concentrations of Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs.* 2021;35(3):305-316.
- Goldstein R, Rabkin N, Buchman N, et al. The Effect of Levetiracetam Compared with Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on Apixaban and Rivaroxaban Peak Plasma Concentrations. *CNS Drugs.* 2024;38(5):399-408.
- Laureano M, Crowther M, Eikelboom J, Boonyawat K. Measurement of Dabigatran Drug Levels to Manage Patients Taking Interacting Drugs: A Case Report. *Am J Med.* 2016;129(10):e247-248.
- Riselada AJ, Visser MJ, van Roon EN. Pulmonary embolism due to interaction between rivaroxaban and carbamazepine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2013;157(52):A6568.
- Chadha A, Lopaschuk D, Ackman ML, et al. The problem with predictions: A cautionary tale of empirically adjusting apixaban dosing with carbamazepine. *CJC Open.* 2022;4:435-438.
- Ip BY, Ko H, Wong GL, et al. Thromboembolic Risks with Concurrent Direct Oral Anticoagulants and Antiseizure Medications: A Population-Based Analysis. *CNS Drugs.* 2022;36(12):1313-1324.
- Josephson CB, Wiebe S, Delgado-Garcia G, et al. Association of Enzyme-Inducing Antiseizure Drug Use With Long-term Cardiovascular Disease. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1367-1374.
- Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017;318(13):1250-1259.
- Wang CL, Wu VC, Chang KH, et al. Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(3):147-154.
- Wiggins BS, Northup A, Johnson D, Senfield J. Reduced Anticoagulant Effect of Dabigatran in a Patient Receiving Concomitant Phenytoin. *Pharmacotherapy.* 2016;36(2):e5-7.
- Hager N, Bolt J, Albers L, et al. Development of Left Atrial Thrombus After Coadministration of Dabigatran Etexilate and Phenytoin. *Can J Cardiol.* 2017;33(4):554.e13-554.e14.
- Beccerra AF, Amuchastegui T, Tabares AH. Decreased Rivaroxaban Levels in a Patient with Cerebral Vein Thrombosis Receiving Phenytoin. *Case Rep Hematol.* 2017: 4760612.