

Farmakokinetickým modelováním dospěli Konishi et al. (2019) (34) k závěru, že flukonazol zvyšuje AUC mirabegronu o 74%. V další studii Konishi et al. (2019) (35) vypočetli, že itraconazol by u pacientů se závažným renálním selháním mohl zvýšit AUC mirabegronu zhruba na čtyřnásobek oproti pacientům bez renálního selhání, kteří itraconazol neužívali.

### Interakce s inhibitory CYP2C6

Žádné studie s inhibitory CYP2D6 dosud nebyly publikovány. Ve studii výše zmíněných autorů (33) byl mirabegron podán v jednorázové dávce 160 mg osmi rychlým a osmi pomalým metabolizátorům CYP2D6. U pomalých metabolizátorů bylo AUC mirabegronu vyšší pouze o 19% a  $C_{max}$  o 14% než u rychlých metabolizátorů CYP2D6. Z toho je možno usuzovat, že inhibitory CYP2D6 budou zvyšovat plazmatické koncentrace mirabegronu jen klinicky nevýznamným způsobem.

### Farmakokinetické interakce mirabegronu, kdy je tento perptrátorem interakce

**Mirabegron** může být též perptrátorem (pachatelem) lékových interakcí, neboť patří ke **středně silným inhibitorům CYP2D6**, což vysvětluje zvýšení plazmatických koncentrací řady léků, které jsou substráty CYP2D6: většina  $\beta$ -blokátorů (zejména metoprolol a nebivolol), tricyklická antidepresiva, antipsychotika nebo antitusikum dextromethorfan. Význam takových interakcí potvrzují studie uskutečněné mezi mirabegronem a metoprololem nebo desipraminem. V jedné ze studií autorů Krauwinkel et al. (2014) (36) u 12 zdravých dobrovolníků byl podáván mirabegron v dávkách 160 mg jednou denně po dobu 5 dnů, před zahájením podávání mirabegronu a s jeho poslední dávkou byl podán **metoprolol** v jednorázové dávce 100 mg. Došlo ke zvýšení plochy pod křivkou plazmatických koncentrací metoprololu o 229%, ke zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 90% a k prodloužení jeho eliminačního poločasu z 2,96 na 4,11 hodin. Podobný vzestup plazmatických koncentrací lze předpokládat i u dalšího  $\beta$ -blokátoru nebivololu. Jistě není třeba zdůrazňovat, že při takovém nárůstu plazmatických koncentrací hrozí bradykardie a hypotenze. V další studii týchž autorů mirabegron zvýšil plochu pod křivkou plazma-

tických koncentrací desipraminu, který je podobně jako ostatní **tricyklická antidepresiva** substrátem CYP2D6, při současném podávání došlo ke zvýšení plochy pod křivkou desipraminu o 241% a jeho maximálních plazmatických koncentrací o 79%, což je klinicky významné. U substrátů CYP2D6 lze při podávání s mirabegronem předpokládat zvýšení jejich plazmatických koncentrací a účinků (včetně nežádoucích), avšak u tramadolu (a také kodeinu) se předpokládá snížení jejich analgetického účinku, neboť tato analgetika jsou proléčiva, u kterých se prostřednictvím metabolizace cestou CYP2D6 tvoří aktivní metabolit s analgetickým působením (pokud je u dotyčného pacienta přítomna dostatečná aktivita CYP2D6). Ve studii Groen-Wijnberg et al. (2017) (37) mirabegron zvýšil AUC digoxinu o 27% a  $C_{max}$  digoxinu o 29% (mechanismem interakce je zřejmě slabá inhibice P-gp způsobená mirabegronem), nezměnil však farmakokinetické vlastnosti metforminu, warfarinu, ethinyl-estradiolu a levonorgestrelu. Metformin snížil AUC i  $C_{max}$  mirabegronu zanedbatelným způsobem o 21%.

Jak bylo výše zmíněno, u některých pacientů s malou terapeutickou odpovědí na monoterapii OAB může být s výhodou podávána kombinace mirabegronu s některým z A-OAB. Při kombinaci se solifenacinem se vzácně může vyskytnout prodloužení QT intervalu (viz výše). Při kombinaci s fesoterodinem by teoreticky mohlo dojít ke klinicky významnému zvýšení plazmatických koncentrací fesoterodinu, neboť tento je substrátem CYP2D6 a mirabegron je inhibitor tohoto enzymu. Lin et al. (2019) (38) však prostřednictvím farmakokinetické modelace vypočetli, že při podání fesoterodinu v dávce 8 mg a mirabegronu 50 mg dojde ke zvýšení AUC a  $C_{max}$  fesoterodinu pouze o 22%, respektive 19%, což je klinicky nevýznamné. Kombinace mirabegronu s darifenacinem, které jsou oba středně silnými inhibitory CYP2D6, může způsobit klinicky významné zvýšení plazmatických koncentrací substrátů CYP2D6 (viz výše).

### Lékové interakce vibegronu

V červenci 2024 bylo Evropskou lékovou agenturou (EMA) zaregistrováno další selektivní sympatomimetikum působící agonisticky na  $\beta_3$  receptory, a to **vibegron** (přípravek

Obgemsa®). Informace o jednotlivých studiích interakcí vibegronu je možno čerpat z dokumentu FDA Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) pro přípravek Gemtesa, který je volně přístupný (39), a ze SmPC přípravku Obgemsa® (vibegron) v ČR. Současné podávání vibegronu s metoprololem jako zástupcem  $\beta$ -blokátorů, nebo amlodipinem jako zástupcem vazodilatancií, nevedlo ke klinicky významnému snížení ani zvýšení systolického krevního tlaku (STK) ve srovnání se samotným metoprololem nebo samotným amlodipinem. Ve dvojité zaslepené studii u 52 zdravých dobrovolníků vibegron podaný v jednorázové dávce nepůsobil prodloužení QT intervalu v terapeutických ani v supratherapeutických dávkách, maximální podané dávky vibegronu v této studii činily 400 mg.

### Farmakokinetické interakce vibegronu, kdy je tento obětí interakce

**Ketokonazol** je silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. Z následujících dvou studií je zřejmé, že **vibegron je substrát CYP3A4**: Ve studii č. 015 u 10 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 16 dnů podáván ketokonazol v dávkách 200 mg 2krát denně, před zahájením jeho podávání a 2. den studie byl v jednorázové dávce 100 mg podán vibegron. Ketokonazol zvýšil plochu pod křivkou (AUC) vibegronu 2,08krát (1,66–2,61 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace vibegronu ( $C_{max}$ ) 2,22krát (1,50–3,28 na 90% hladině spolehlivosti). Eliminační poločas vibegronu nebyl ketokonazolem ovlivněn, bez ketokonazolu činil 77 hodin a s ketokonazolem 75 hodin. Graf 5 znázorňuje vliv ketokonazolu na AUC a  $C_{max}$  mirabegronu a vibegronu.

**Diltiazem** je středně silný inhibitor CYP3A4 a P-gp. V téže studii u 12 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 16 dnů podáván diltiazem první den v 1 dávce 240 mg ve formě s prodlouženým uvolňováním a poté 3krát denně 60 mg ve formě bez prodlouženého uvolňování. Před zahájením podávání diltiazemu a 2. den studie byl v jednorázové dávce 100 mg podán vibegron. Diltiazem zvýšil plochu pod křivkou vibegronu 1,63krát (1,41–1,85 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace vibegronu 1,68krát (1,41–1,99 na 90% hladině spolehlivosti). Eliminační poločas vibegronu