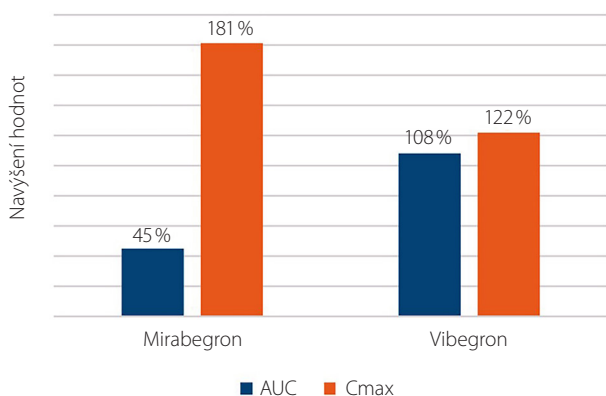
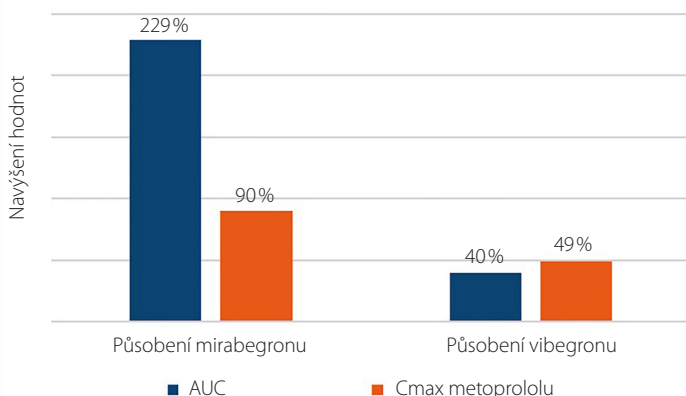


**Graf 5.** Vliv silného inhibitoru CYP3A4 (ketokonazol) na plochu pod křivkou (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) mirabegronu a vibegronu



**Graf 6.** Vliv mirabegronu a vibegronu na plochu pod křivkou (AUC) a maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) metoprololu, který je substrátem CYP2D6



nebyl diltiazemem ovlivněn, bez diltiazemu činil 73 hodin a s diltiazemem 80 hodin.

**Rifampicin** je silný induktor CYP3A4 a induktor řady dalších oxidáz i transportérů. Je pozoruhodné, že ve studii s rifampicinem nedošlo k žádným změnám AUC vibegronu, ale C<sub>max</sub> bylo zvýšeno o 86%. Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Obgemsa® (vibegron) v ČR z toho usuzuje, že podávání induktorů CYP3A4 klinicky významně neovlivňuje farmakokinetické vlastnosti vibegronu.

**Tolterodin:** Ve studii 007 u zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 7 dnů podáván tolterodin s prodlouženým uvolňováním v dávkách 4 mg denně s placebem nebo s vibegronem v denních dávkách 100 mg (n = 12), respektive 150 mg (n = 12), přičemž doporučená dávka vibegronu je 75 mg denně. Tolterodin statisticky ani klinicky významně neovlivnil farmakokinetické vlastnosti vibegronu.

**Farmakokinetické interakce vibegronu, kdy je tento perpetrátorem interakce**

**Tolterodin** je substrát CYP3A4. Vibegron v dávkách 100 mg denně nezpůsobil žádné změny farmakokinetiky tolterodinu, vibegron v dávkách 150 mg denně zvýšil AUC tolterodinu 1,23krát (1,11–1,35 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace tolterodinu 1,37krát (1,20–1,57 na 90% hladině spolehlivosti), což je klinicky zanedbatelné.

**Digoxin** je substrát P-gp. Ve studii 024 u 18 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví, z nichž 17 studii dokončilo, byl po dobu 6 dnů podáván **vibegron** první den v 1 dávce 150 mg a poté v 1 dávce 100 mg denně. Před zahájením podávání vibegronu a 2. den studie byl v jednorázové dávce 0,25 mg podán digoxin. Vibegron zvýšil plo-

chu pod křivkou digoxinu 1,11krát (1,03–1,19 na 90% hladině spolehlivosti) a maximální plazmatické koncentrace digoxinu 1,21krát (1,09–1,35 na 90% hladině spolehlivosti). Držitel registračního rozhodnutí pro přípravek Obgemsa® (vibegron) v ČR v SmPC uvádí, že při současném podávání obou léků je třeba k dosažení požadovaného klinického účinku digoxinu monitorovat sérové koncentrace digoxinu a použít je pro titraci dávky digoxinu. Autoři tohoto článku sice s SmPC nechtějí polemizovat, avšak domnívají se, že lékař s patřičnou zkušeností s titrací dávek digoxinu podle klinických příznaků by u většiny pacientů vystačil i bez takové monitorace.

**Metoprolol sukcinát** je substrát CYP2D6. Ve studii 1002, ve které u 24 zdravých dobrovolníků obojího pohlaví byl po dobu 15 dnů podáván vibegron v denních dávkách 75 mg, před zahájením jeho podávání a 7. den jeho podávání byl vždy podán metoprolol sukcinát v jednorázové dávce 100 mg. Vibegron zvýšil plochu pod křivkou metoprololu 1,40krát (1,29–1,52 na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšil maximální plazmatické koncentrace metoprololu 1,49krát (1,35–1,65 na 90% hladině spolehlivosti). Počas metoprololu nebyl vibegronem ovlivněn (9,49 h metoprolol samotný a 10,88 h metoprolol s vibegronem). Interakce byla vyhodnocena jako klinicky nezávažná. Ve studii 010 u 13 (9M/4F) pacientů ve věku 42–68 let s hypertenzí užívajících metoprolol ve formě s prodlouženým uvolňováním v individuálně vytitrovaných dávkách 25–100 mg nebyl zjištěn žádný vliv vibegronu v denních dávkách 100 mg podávaného po dobu 7 dnů na antihypertenzní účinek metoprololu. Graf 6 znázorňuje různý vliv mirabegronu a vibegronu na AUC a C<sub>max</sub> metoprololu.

V podobných studiích bylo prokázáno, že vibegron klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku **warfarinu, ethinylestradiolu ani levonorgestrelu**.

Z grafu 6 je patrné, že vibegron je slabší inhibitor CYP2D6 než mirabegron a že menší měrou ovlivňuje metabolizaci substrátů CYP2D6. To je pro praxi důležité, neboť užívání substrátů CYP2D6 u pacientů užívajících mirabegron je běžné i v případech, kdy se jedná o závažnou lékovou interakci, jak vyplývá z americké studie Ritchey et al. (2023) (40). V této studii nad databází receptů IQVIA PharMetrics® Plus (USA) bylo zjištěno, že ze 106 120 dospělých pacientů užívajících mirabegron celkem 68,5% z nich současně po určitou dobu užívalo alespoň 1 lék, který je substrátem CYP2D6. Přitom u 60,5% pacientů dotýčný substrát vykazoval anticholinergní působení a u 53,6% pacientů bylo o dotýčném substrátu známo, že prodlužuje QT interval. Celkem 16,5% pacientů s mirabegronem užívalo substrát CYP2D6, přestože taková kombinace byla kontraindikovaná nebo ji FDA označila symbolem „black warning“. Mezi nejčastěji kombinovanými substráty CYP2D6 byl metoprolol (17,3% pacientů) a tramadol (11,7% pacientů). V souvislosti s tím je vhodné upozornit, že citlivými substráty CYP2D6 jsou i jiné v ČR běžně užívané léky, například tri-cyklická antidepresiva, mirtazapin, venlafaxin, risperidon, nebivolol, karvedilol a fesoterodin. Lze předpokládat, že podobně jako ve výše zmíněné americké studii se „suboptimální preskripce“ vyskytuje i v ČR, a proto doporučujeme, aby lékaři rozhodovali o farmakoterapii pacientů užívajících OAB i s ohledem na rizika uvedená v tomto článku.