

# Lékové interakce antiepileptik

## Část 2 – interakce s léky z jiných indikačních skupin

Blanka Kořístková<sup>1,2</sup>, Milan Grundmann<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Na úrovni farmakokinetiky jsou lékové interakce antiepileptik spojeny obvykle s enzymatickou indukcí nebo inhibicí. Méně časté jsou interakce v oblasti absorpce, vazby na plazmatické bílkoviny nebo renální exkrece. Farmakodynamické interakce antiepileptik s dalšími látkami se zřídka týkají synergismu s možností snížení dávek, spíše se zvyšuje incidence vedlejších účinků. Čistě farmakodynamické interakce byly popsány u oxcarbazepinu, perampanelu a pregabalínu.

Nová antiepileptika mají nižší interakční potenciál – řada z nich se vylučuje renálně nebo extrahepatálně (např. gabapentin, lacosamid, levetiracetam, topiramát, vigabatrin). K enzymatické indukcii pak nedochází vůbec nebo zcela minimálně. Ze starších látek lze počítat s projevem indukčního efektu u karbamazepinu, fenytoinu a fenobarbitalu. Inhibiční efekt se uplatňuje u valproátu a felbamátu. Z nových látek je interakční potenciál nejvyšší u lamotriginu, oxcarbazepinu a rufinamidu. Lékové interakce nebyly popsány u lacosamidu, pregabalínu, stiripentolu a vigabatrinu.

**Klíčová slova:** lékové interakce, antiepileptika, koncentrace.

### Drug interactions of antiepileptic drugs

#### Part 2: interaction with drugs of other indication groups

Drug interactions of antiepileptic drugs are mostly connected with enzymatic induction or inhibition. The interaction on level of absorption, plasma-protein binding or renal excretion is less frequent. Pharmacodynamic interaction of antiepileptics with other drugs is seldom synergistic with a possibility of declination of dose. The increase of adverse drug reactions is more common. Purely pharmacodynamic interaction was described with oxcarbazepin, perampanel and pregabalin.

The new antiepileptics have lower interaction potential – most of them are excreted either via kidney or extrahepatal (e.g. gabapentin, lacosamide, levetiracetam, topiramate, vigabatrin). Enzymatic induction is either not present or minimal. The inductive effect is necessary to be taken into account in carbamazepine, phenytoin and phenobarbital. Inhibitive effect is held in valproic acid and felbamate. The interactive potential among newer antiepileptics is the highest in lamotrigine, oxcarbazepine and rufinamide. Drug interactions were not found in lacosamide, pregabalin, stiripentol and vigabatrin.

**Key words:** drug-drug interactions, antiepileptics, concentration.

Druhá část série o lékových interakcích antiepileptik je věnována interakcím s léky z jiných indikačních skupin, které mohou významným způsobem ovlivnit klinický efekt jak antiepileptik, tak současně podávaných látek.

Na úrovni farmakokinetiky jsou lékové interakce antiepileptik spojeny obvykle s enzymatickou indukcí nebo inhibicí případně ovlivněním transportních proteinů (zejména

P-glykoproteinu). Méně časté jsou interakce v oblasti absorpce, vazby na plazmatické bílkoviny nebo renální exkrece. Mechanismy účinku a eliminace antiepileptik, na kterých může docházet jak k farmakokinetickým, tak k farmakodynamickým interakcím, byly předmětem našich předchozích review (1, 2). Farmakodynamické interakce se zřídka týkají synergismu s možností snížení dávek, spíše

se zvyšuje incidence vedlejších účinků. Čistě farmakodynamické interakce byly popsány u oxcarbazepinu, perampanelu a pregabalínu.

Nová antiepileptika (3) mají nižší interakční potenciál – řada z nich se vylučuje renálně nebo extrahepatálně (např. gabapentin, lacosamid, levetiracetam, topiramát, vigabatrin). K enzymatické indukcii pak nedochází vůbec nebo zcela minimálně. Ze starších látek lze

počítat s projevem indukčního efektu u karbamazepinu, fenytoinu a fenobarbitalu. Inhibiční efekt se uplatňuje u valproátu a felbamátu. Z nových látek je interakční potenciál nejvyšší u lamotriginu, oxcarbazepinu a rufinamidu (4). Lékové interakce nebyly popsány u lacosamidu, pregabalínu, stiripentolu a vigabatrinu (5).

Interakcím antiepileptik s hormonální antikoncepcí bude věnován následující článek (6). U brivaracetamu, který je v klinické praxi od roku 2016 (7), jsme se rozhodli uvést rovněž interakce s antiepileptiky, neboť nebyly zahrnuty v první části série o lékových interakcích (8).

## Brivaracetam

### Vliv dalších léků na brivaracetam

Hladinu brivaracetamu snižuje karbamazepin, fenytoin, primidon (5). Rifampicin snižuje AUC o 45 % (5, 9).

### Vliv brivaracetamu

Brivaracetam zvyšuje hladinu karbamazepin-epoxidu vlivem inhibice epoxid-hydrolázy (5).

## Eslikarbazepin

### Vliv dalších léků na eslikarbazepin

Není popsán (10).

### Vliv eslikarbazepinu na farmakokinetiku dalších látek

Eslikarbazepin snižuje  $c_{\max}$  **digoxinu** o 19 % a AUC o 8 % (5, 10). Výraznější vliv na  $c_{\max}$  než na AUC svědčí pro interakci na úrovni absorpce (5). Eslikarbazepin snižuje  $c_{\max}$  **metforminu** o 13 % a AUC o 6 %. Eslikarbazepin může snížit AUC **simvastatinu** o 50 %, pravděpodobně ovlivněním CYP3A4. Eslikarbazepin neovlivňuje R-**warfarin**, snižuje  $c_{\max}$  S-warfarinu o 20 % a jeho AUC o 21 %. Následkem je vzestup INR o 4 %. Tento efekt však nemusí být spojen se změnou doby krvácení (5, 10).

## Etosuximid

### Vliv dalších léků na etosuximid

**Izoniazid** inhibuje metabolismus etosuximidu a může zvýšit jeho hladinu o 42 %. **Rifampicin** urychluje metabolismus etosuximidu a může snížit jeho hladinu (10).

## Felbamát

### Vliv dalších léků na felbamát

Není popsán (10).

### Vliv felbamátu

Felbamát inhibuje metabolismus **warfarinu**, následkem dochází ke vzestupu INR a nutnosti snížení dávky warfarinu (5, 10).

## Fenobarbital

### K interakci nedochází

**Cytarabin**

### Vliv dalších léků na hladinu fenobarbitalu

Hladinu fenobarbitalu zvyšuje **chloramfenikol** (7, 10), inhibitory MAO, látky okyselující moč, perorální antidiabetika. Hladinu snižují antacida, **cholestyramin** (11).

### Vliv fenobarbitalu

Fenobarbital je významný enzymatický induktor (12) a induktor P-glykoproteinu (13). Indukuje enzymy subfamily CYP2B a CYP3A, pravděp. také CYP2C a CYP2E. Enzymatická indukce je výraznější u jaterních enzymů než u extrahepatálních. Enzymatickou indukci je ovlivněn nejen metabolismus xenobiotik, ale také endogenních látek jako **kortisol**, **testosteron**, **tyroxin**, **vitamin D<sub>3</sub>** (12). Fenobarbital snižuje účinek fenothiazinů, perorálních antikoagulancií, pyrazolonových derivátů, srdečních glykosidů, **doxycyklinu**. PB zvyšuje účinek i toxicitu **pethidinu**, **chloralhydrátu**, **cyklofosfamid**, **merkaptopurinu** (14). Fenobarbital snižuje hladinu **delavirdinu**, **dexametazonu**, **doxycyklinu**, **fentanyl**, **griseofulvinu** (na úrovni absorpce), **imipraminu**, **itakonazolu**, **methadonu**, **mianserinu**, **nortriptylinu**, **pethidinu**, **propranololu**, **takrolimu** a **warfarinu** (10).

**Tab. 1.** Vliv fenobarbitalu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin (10)

	hladina	AUC	CL	$t_{1/2}$
9-aminokamptothecin	↓ 67 %		↑ 68 %	
albendazol*	↓ 63 %	↓ 71 %		↓ 39 %
atenolol		↓ 24 %		
cyklosporin	↓ 95 %			
desipramin	↓ 30 %			
dextropropoxyfen	↑ 20 %			
diazepam			↑ 158 %	↓ 62 %
N-desmethyldiazepam	↑			
etoposid			↑ 77 %	↓ 18 %
felodipin	↓ 82 %	↓ 94 %		
glufosfamid		↓ 15 %	↑ 15 %	
chinidin			↑ 60 %	↓ 50 %
chloramfenikol	↓ 70–95 %			
irinotekan†				
7-ethyl-10-hydroxykamptothecin	↓ 75 %			
lidokain		↓ 60 %	↑ 196 %	
metotrexát			↑ 55 %	
metronidazol		↓ 33 %	↑ 50 %	
nifedipin		↓ 60 %		
nimodipin		↓ 86 %		
paclitaxel		↓ 52 %	↑ 101 %	
paracetamol‡		↓ 39 %	↑ 52 %	
paroxetin	↓ 25 %			
prednisolon			↑ 41 %	
rifampicin	↓ 20–40 %			
teniposid	↓		↑ 217 %	
tipranavir+ritonavir	↓ 50 %			
teofylin	↓ 30 %		↑ 35 %	
verapamil		↓ 70 %	↑ 4,3x	

\*pravděpodobně vlivem na CYP3A4

†Irinotekan je prodrug. Metabolizuje se prostřednictvím CYP3A4 na neaktivní APC a karboxylesterázami na aktivní 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin, který je dále konjugován na UGT1A1. Předpokládaným mechanismem je vytěsnění aktivního metabolitu z vazebných míst na albuminu a indukce UGT1A1.

‡pravděpodobně vlivem na CYP1A2

Fenobarbital snižuje hladinu **pethidinu** a zvyšuje hladinu jeho metabolitu **norpethidinu** (5). Norpethidin má asi poloviční analgetickou aktivitu, ale je toxický – má konvulzivní a halucinogenní účinky (15). Fenobarbital zvyšuje riziko hypersenzitivity po **prokarbazinu** pravděpodobně zvýšenou produkcí jeho intermediálního metabolitu vlivem indukce CYP3A4. Fenobarbital snižuje hladinu **warfarinu**, následkem je potřeba zvýšení dávky o 25–50%. Je proto doporučena pravidelná kontrola INR po dobu nejméně 4 týdnů po nasazení/vysazení fenobarbitalu.

Rozsah vlivu fenobarbitalu na farmakokinetiku dalších látek je uveden v tabulce č. 1.

## Fenytoin

### K interakci nedochází

**CCNU, celecoxib, cytarabin, zidovudin** (10).

### Farmakodynamická interakce

**Ifosfamid** – může se objevit encefalopatie (10).

### Farmakokinetická/ farmakodynamická interakce

Fenytoin neovlivňuje metabolismus ani účinek **atrakuria** a **mivakuria**. Zkracuje délku účinku **cisatrakuria** (viz tabulka 2), **doxakurria**, **pankuronie**, **rapakuronie**, **rokuronie** a **vekuronie** (viz tabulka 2), je proto nutné zvýšit dávky. Mechanismem je jak enzymatické indukce, tak up-regulace acetylcholinových receptorů (10). Fenytoin snižuje rozsah diuretického efektu **furosemidu** (10, 16). Mechanismem je snížení absorpce furosemidu na podkladě fenytoinem vyvolaného poklesu spontánní aktivity hladké svaloviny GIT a poškození renální odpovědi na furosemid (10).

### Vliv dalších léků na hladinu fenytoinu

Ovlivnění hladiny fenytoinu dochází zejména ovlivněním metabolismu prostřednictvím CYP2C9 a CYP2C19 (10). Fenytoin je rovněž významným induktorem P-glykoproteinu (13). Pokles hladin na úrovni absorpce způsobuje acyklovir (10), vyšší dávky antacid (16), loxapin (7), metotrexát (10), nelfinavir, nevirapin (7, 10), teofylin, vinblastin (10) a živočišné

uhlí (lze využít při intoxikaci) (16). **Antacida** obsahující vápenaté, hořečnaté a hlinité soli nebo sukralfát mohou ovlivnit absorpci fenytoinu, z tohoto důvodu je doporučen odstup mezi užitím nejméně 2 hod (10). Kombinace **bleomycinu** s **cisplatinou** a **vinblastinem** snižuje absorpci fenytoinu o 32%. U **karboplatiny** je pokles hladiny fenytoinu dále způsoben vytěsněním z vazby na plazmatické bílkoviny a ovlivněním metabolismu, u **cisplatinu** ovlivněním metabolismu a změnou Vd (10). Podíl volné frakce zvyšují sulfonamidy, benzodiazepiny, kumariny (16), důsledkem je pokles celkové hladiny fenytoinu. Pokles hladin způsobuje chronický abúzus alkoholu (11).

Zvýšení hladin způsobuje **dextropropoxyfen** (7, 10), **disulfiram** (17), **efavirenz**,

**5-fluorouracil** (7, 10), **isoniazid**, **chloramfenikol** (16), **kapecidabin**, **nifedipin**, **nortryptilin**, **risperidon**, **ritonavir** (7, 10), sulfonamidy (16), **tegafur** v kombinaci s **uracylem** (10).

**Danazol**, **diazepam** a **chlorpromazin** mohou zvyšovat i snižovat hladinu, chlorpromazin i neovlivňovat. **Rifampicin** ruší inhibiční vliv **izoniazidu** na fenytoin (10). Rozsah vlivu dalších látek na fenytoin viz tabulka č. 2, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

### Vliv fenytoinu

Fenytoin snižuje hladinu **delavirdinu**, **desipraminu**, **efavirenzu\***, **fentanyl** (10), **glukokortikoidů**, **kyseliny listové** (11), **mebendazolu**, **metadonu**, **metyraponu**, **mianserinu**, **nevirapinu\***, **nortriptylinu**, **paroxetinu**, **pro-**

**Tab. 2.** Vliv léků z jiných indikačních skupin na farmakokinetiku fenytoinu (podle 10)

	vliv na fenytoin
acyklovir	↓ 71 %
alopurinol	↑ AUC 50–120 %, hladiny 26–37 %
amiodaron	↑ 3x
ciprofloxacin	↓ 80 %, může i ↑ nebo neměnit
cisplatina	↓ 78 %
dexametazon	↑ 30–50 %, nebo ↓ 38 %
diltiazem	↑ 90 %
disulfiram	↓ CL 66 %, ↑ t <sub>1/2</sub> 73 %, ↑ hladiny 100–400 %,
flukonazol <sup>§</sup>	↑ 128 %, ↑ AUC 75 % (27)
fluoxetin	↑ 309 %
fluvoxamin	↑ 200 %
chloramfenikol	↑ 177 %
imipramin	68–100 %
isoniazid	↑ 3x u pomalých acetylátorů
itakonazol	↑ AUC 10 %
karboplatina	↓ 50 %
klaritromycin	↑ 82 %
kotrimoxazol	↑ hladiny, ↓ CL 27 %, ↑ t <sub>1/2</sub> 39 %
lopinavir + ritonavir	↓ AUC 31 %
metronidazol	↓ CL 15 %, může i ↑ nebo neměnit
mikonazol	↑ 50–181 %
omeprazol	↑ AUC 25 %
POMP-24**	↓ 72 %
posakonazol	↑ AUC 25 %
ranitidin	↑ 50 % nebo neovlivňuje
rifampicin	↑ clearance o 109 %
sertralin	↑ 187 %, nebo neovlivňuje
sulfamethoxazol	↑ t <sub>1/2</sub> , neovlivňuje clearance
sukralfát	↓ 20 % biologickou dostupnost
takrolimus	↑ 97 %
tamoxifen	↑ 44 %
teofylin	↓ 21 %
trazodon	↑ 158 %
verapamil	↑ 20 %
vinblastin	↑ 39 %
vorikonazol	↑ hladiny 70 %, ↑ AUC 80 %

<sup>§</sup>inhibiční CYP2C9 a CYP2C19

\*\*kombinace prednizonu, vinkristinu, metotrexátu a 6-merkaptopurinu

**Tab. 3.** Vliv fenytoinu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin podle (10)

	hladina	AUC	CL	t <sub>1/2</sub>
9-aminokamptothecin	↓ 67 %		↑ 67 %	
amiodaron	↓ 32–49 %			
albendazol*	↓ 63 %	↓ 66 %		↓ 53 %
atorvastatin* (28)	↓ 24 %	↓ 54 %		
2-OH-atorvastatin	↓ 22 %	↓ 53 %		
4-OH-atorvastatin	↓ 52 %	↓ 44 %		
busulfan		↓ 16 %	↑ 19 %	↓ 23 %
cisatrakurium			↑ 25 %	
cyklofosamid				
4-hydroxyfosamid	↑ 6x	↑ 51 %		
cyklosporin	↓ 44 %			
dexamethazon			↑ 190 %	↓ 46 %
diazepam			↑ 158 %	↓ 62 %
N-desmethyldiazepam	↑			
digoxin	↓ 22 %	↓ 23 %		↓ 30 %
doxycyklin				↓ 52 %
etoposid			↑ 77 %	↓ 18 %
felodipin	↓ 82 %	94 %		
gefitinib (29)	↓ 26 %	↓ 47 %	↑ 126 %	
glufosamid		↓ 15 %	↑ 15 %	
haloperidol	↓ 50–60 %			
chloramfenikol	↑ 15 %			↑ 14 %
chinidin			↑ 60 %	↓ 50 %
imatinib	↓ 73 %			
irinotekan <sup>†</sup>		↓ 26 %		
7-ethyl-10-hydroxykamptothecin		↓ 53 %		
APC		↑ 17 %		
itrakonazol*	↓ 96 %			↓ 83 %
ivabradin	↓ 65 %	↓ 69 %		
ketokonazol*	↓ k hodnotám pod mezí stanovitelnosti			
klozapin	↓ 75–84 %			
kvetiapin*	↓ 27 %	↓ 19 %	↑ 5x	
lidokain		↓ 60 %	↑ 196 %	
lopinavir		↓ 33 %		
losartan <sup>††</sup>		↑ 17 %		
aktivní metabolit E3174		63 %		
metylprednisolon			↑ 479 %	
metotrexát			↑ 55 %	
mexiletin		↓ 55 %		↓ 51 %
midazolam <sup>††</sup>	↓ 94 % (p. o.)			
mirtazapin		↓ 61 %	↑ 137 %	
nimodipin		↓ 86 %		
nisoldipin		↓ 90 %		
paclitaxel		↓ 52 %	↑ 101 %	
paracetamol <sup>‡</sup>	↓ 75 %	↓ 40 %	↑ 82 %	
petidin			↑ 20 %	↓ 50 %
posakonazol <sup>§§</sup>		↓ 52 %		
prazikvantel	↓ 74 %			↓ 86 %
prednisolon			↑ 77 %	↓ 45 %
ritonavir		↓ 28 %		
sirolimus*	↓ 74 %			

\*pravděpodobně vlivem na CYP3A4

<sup>†</sup>Irinotekan je prodrug. Metabolizuje se prostřednictvím CYP3A4 na neaktivní APC a karboxylesterázami na aktivní 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin, který je dále konjugován na UGT1A1. Předpokládaným mechanismem je vytěsňování aktivního metabolitu z vazebních míst na albuminu a indukce UGT1A1<sup>††</sup>indukcí CYP2C9<sup>‡</sup>při p. o. podání lze očekávat ztrátu hypnotického efektu, při i. v. aplikaci je clearance midazolamu více závislá na průtoku krve játry než na enzymatické aktivitě. Interakce je proto méně významná při parenterální aplikaci<sup>§§</sup>indukcí UGT1A4

pranololu, sertralinu, simvastatinu\* (10), steroidů (11), takrolimu\*, temozolomidu (10), vápníku (11) a verapamilu. Zvyšuje metabolismus CCNU (18).

Fenytoin zvyšuje hladinu **risperidonu** inhibicí metabolismu. Fenytoin zvyšuje riziko hypersenzitivity po **prokarbazinu** pravděpodobně zvýšenou produkcí jeho intermediálního metabolitu vlivem indukce CYP3A4 (10).

Fenytoin vytěsňuje **warfarin** z vazby na plazmatické bílkoviny. Prostřednictvím CYP2C9 může dojít jak k indukci, tak inhibici metabolismu warfarinu. Byly popsány případy hypoprotrombinemie a krvácivé komplikace po nasazení fenytoinu vlivem vzestupu hladiny warfarinu. Po 1–2 týdnech může dojít k poklesu hladiny vlivem enzymatické indukce. Je proto doporučena pravidelná kontrola INR po dobu nejméně 4 týdnů po nasazení/vysazení fenytoinu (10). Rozsah vlivu fenytoinu na farmakokinetiku dalších látek je uveden v tabulce 3.

## Gabapentin

### K interakci nedochází

Gabapentin neovlivňuje farmakokinetiku **lithia, naproxenu, prokarbazinu, vinkristinu** (10).

### Farmakodynamická interakce

Gabapentin zvyšuje analgetický efekt **morfinu** (19).

### Vliv na gabapentin

Antacida obsahující hydroxid hlinitý a hořečnatý (**Maalox**®) snižují dostupnost gabapentinu o 20 %, pokud byl podán současně nebo 2 hod po užití antacid. Pokud byl gabapentin užit 2 hod před antacidou, došlo poklesu hladiny o 10 %. Mezi podáním gabapentinu a antacid má proto být min. 2hodinový odstup (5, 7, 10).

**Hydrokodon, morfin** mohou zvýšit absorpci a hladinu gabapentinu (5, 7, 10). **Naproxen** zvyšuje c<sub>max</sub> o 7–14 % a AUC o 12–13 % z důvodu zvýšené absorpce (5, 7). Morfin zvyšuje AUC gabapentinu o 44 % a snižuje celkovou clearance o 23 % (19).

## Karbamazepin

### K interakci nedochází

**Cytarabin** (10).

## Farmakokinetická/ farmakodynamická interakce

Karbamazepin neovlivňuje metabolismus ani účinek **atrakuria** a **mivakuria**. Zkracuje délku účinku **cisatrakuria** (viz tabulka), **doxakuria**, **pankuronium**, **pipekuronium**, **rapakuria**, **rokuronium** a **vecuronium** (viz tabulka) a je nutno zvýšit dávky. Mechanismem je jak enzymatická indukce, tak up-regulace acetylcholinových receptorů. Je předpokládána farmakodynamická interakce s **amisulpridem** a **aripiprazolem** (farmakokinetická interakce viz tabulka). Kontraindikováno je podávání s **klozapinem** z důvodu aditivního efektu na hematologické NÚL (farmakokinetická interakce viz tabulka). Byla popsána farmakodynamická interakce s **lithiem** zahrnující somnolenci, zmatenost, dezorientaci, ataxii a další mozečkové příznaky. V důsledku zvýšení hladiny lithia (viz tabulka) hrozí riziko akutního renálního selhání (10).

## Vliv dalších léků na hladinu karbamazepinu

Léková interakce je způsobena zpravidla ovlivněním CYP3A4. V případě **probenecidu** i CYP2C8. Karbamazepin je rovněž významným induktorem P-glykoproteinu (13). Hladinu karbamazepinu zvyšují: **ciprofloxacin** (10), grapefruitová šťáva, **haloperidol**, **izoniazid**, **izotretinoin**, **josamycin**, **ketokonazol**, **klarithromycin**, **metronidazol**, **mikonazol**, **nefazodon**, **nelfinavir**, **nikotinamid**, **ponsinomycin**, **propoxyfen**, **ritonavir**, **trazodon**, **troleandomycin** (7), vakcína proti chřipce (10), **verapamil** (7).

V důsledku vzájemné interakce mezi karbamazepinem a klarithromycinem je vhodné se vyhnout jejich současnému podávání (20).

Hladinu karbamazepinu snižují **cisplatina** (10), **rifampicin**, **třezalka** a **teofylin** (7).

**Amoxapin** a **loxapin** zvyšují hladinu karbamazepin-epoxidu inhibicí epoxid hydrolázy (7).

Rozsah vlivu dalších léků na hladinu karbamazepinu a jeho metabolitu jsou uvedeny v tabulce č. 4, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

## Vliv karbamazepinu na metabolismus dalších látek

Lékové interakce karbamazepinu jsou téměř výhradně spojeny s enzymovou indukcí. Karbamazepin urychluje metabolismus **CCNU** (18), **dexametazonu** (10), dihydropyridinů,

Tab. 3. pokračování

	hladina	AUC	CL	t <sub>1/2</sub>
temsirolimus	↓ 36 %	↑ 43 %		
metabolit sirolimus	↑ 67 %			
teniposid	↓		↑ 217 %	
teofylin			↑ 75 %	
thiotepa***		↑ 115 %		
topiramát	↓ 16 %	↓ 12 %	↑ 13 %	
topotekan			↑ 47 %	
N-desmethyl metabolit		↑ 117 %		
vecuronium			↑ 68 %	↓ 51 %
vinkristin		↓ 43 %	↑ 63 %	↓ 35 %
vorikonazol†††		↓ 70 %		

\*\*\*vlivem na CYP2B6 a CYP3A4

†††indukcí CYP2C9 a pravděpodobně i CYP2C19

Tab. 4. Vliv léků z jiných indikačních skupin na farmakokinetiku karbamazepinu a 10,11-karbamazepin-epoxidu

	vliv na karbamazepin	vliv na karbamazepin-epoxid
danazol	↑ 38–123 %	
diltiazem	↑ 55–100 %	
efavirenz	↓ c <sub>max</sub> 29 %, AUC 27 %	neovlivňuje
erytromycin	↑ 2–4x	↓ 41 %
flukonazol	↑ 47 %	
fluoxetin	↑ AUC 27 %	↑ AUC 31 %
fluvoxamin	↑ 0–71 %	↑ 0–71 %
gemfibrozil	↑ 30–65 %	
gřepová šťáva	↑ 39 %	
haloperidol	↑ 40 %	
izoniazid	↑ 85 %, ↓ CL 45 %	
izotretinoin	↑ AUC o 18 %	↓ AUC 21–24 %
josamycin	↑ AUC o 11–24 %	neovlivňuje
ketokonazol	↑ 29 %	neovlivňuje
klarithromycin	↑ 100 %	neovlivňuje nebo ↓
lopinavir + ritonavir	↑ 46 %	
nefazodon	↑ 3x	
nelfinavir	↑ 53 %	
nikotinamid	↓ CL 58–81 %	
omeprazol	↑ AUC 75 %, t <sub>1/2</sub> 118 % ↓ CL 40 %; možný však i ↓ hladiny	
probenecid	↓ AUC 19 %	↑ AUC 33 %
quetiapin		↑ hladinu, poměr EPO/CMZ ↑ 3–4x
risperidon	↑ 19 %	
ritonavir	↑ hladinu o 180 %	
tiklopidin	↑ 74 %	
teofylin	↓ AUC 29 %	
trazodon	↑ 26 %	
troleandomycin	↑ 2–3x	
verapamil	↑ 46 %	neovlivňuje

**erytromycinu**, **fentanyl** (17, 21), **chlorpromazinu**, **klarithromycinu**, **klo mipraminu**, **kodeinu**, **mebendazolu**, **methadonu**, **sertralínu**, **takrolimu**, **temozolomidu** (10), **troleandomycinu** (17, 21). Karbamazepin snižuje hladinu **warfarinu**. K dosažení požadovaného INR je proto potřeba zvýšit dávku warfarinu až dvojnásobně. Při vysazení karbamazepinu existuje riziko potenciálně fatálního krvácení

vlivem vzestupu hladiny warfarinu. Je proto doporučena pravidelná kontrola INR po dobu nejméně 4 týdnů po nasazení/vysazení karbamazepinu. Karbamazepin snižuje hladinu **lapatinibu** o 72 % vlivem na CYP3A4 a absorpci o 28 % pravděpodobně vlivem na transportér ABCB2 (10). Karbamazepin zvyšuje hepatotoxicitu **izoniazidu** indukci přeměny jeho metabolitu acetylhydrazinu na hepatotoxický meziprodukt.



**Tab. 5.** Vliv karbamazepinu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin

	hladina	AUC	CL	t <sub>1/2</sub>
9-aminokamptothecin	↓ 67 %		↑ 68 %	
amitriptylin	↓ 59 %			
albendazol	↓ 50 %	↓ 50 %		↓ 50 %
alprazolam	↓ > 50 %		↑ 137 %	↓ 55 %
aripiprazol	↓ 66 %	↓ 71 %		
dehydroaripiprazol	↓ 68 %	↓ 69 %		
bupropion		↓ 90 %		
hydroxybupropion		↑ 50 %		
citalopram	↓ 27–31 %			
cyklofosamid		↓ 40 %		
4-hydroxyfosamid		↑ 58 %		
cyklosporin	↓ > 75 %			
desipramin	↓		↑ 31 %	↓ 20 %
diazepam			↑ 158 %	↓ 62 %
N-desmethyldiazepam	↑			
doxepin	↓ 55 %			
doxycyklin				↓ 44 %
efavirenz	↓ 21 %	↓ 36 %		
felodipin	↓ 82 %	↓ 94 %		
flufenazin	↓ 49 %			
glufosamid		↓ 15 %	↑ 15 %	
haloperidol	↓ 59–61 %			
imatinib	↓ 66 %			
imipramin	↓ 42 %			
indinavir	↓ 25 %			
itrakonazol	↓ až k hodnotám pod mezí stanovitelnosti			
ivabradin	↓ 77 %	↓ 80 %		
ketokonazol	↓ až k hodnotám pod mezí stanovitelnosti			
klozapin	↓ 31–63 %			
kvetiapin	↓ 80 %		↑ 7,5x	
lapatinib		↓ 72 %		
lidokain		↓ 60 %	↑ 196 %	
lithium	3,5 x			
methylprednisolon			↑ 342 %	
metotrexát			↑ 55 %	
mianserin	↓ 56 %			
midazolam <sup>††</sup>	↓ 94 % (při p. o.)			
mirtazapin		↓ 61 %	↑ 137 %	
moklobemid <sup>†††</sup>	↓ 52 %	↓ 36 %	↑ 1,4x	
nefazodon		↓ 92 %		
nimodipin		↓ 86 %		
nevirapin	↓			↓ 37 %
nortriptylin	↓ 62 %			↓ 37 %
olanzapin <sup>§§§</sup>		↓ 44 %	↑ 46 %	
omeprazol		↓ 40 %		
paclitaxel		↓ 52 %	↑ 101 %	
paracetamol <sup>†</sup>		↓ 39 %	↓ 52 %	
paliperidon	↓ 64 %			
prazikvantel	↓ 90 %		↓ 88 %	
prednisolon			↑ 42 %	↓ 28 %
risperidon	↓ 38 %			
simvastatin		↓ 75 %		
β-hydroxy kyselina		↓ 82 %		
temsirolimus	↓ 36 %			
metabolit sirolimus	↑ 67	↑ 63 %		
teniposid	↓		↑ 100 %	
teofylin				↓ 48 %

Karbamazepin zvyšuje riziko hypersenzitivity po **prokarbazinu** pravděpodobně zvýšenou produkcí intermediálního metabolitu vlivem indukce CYP3A4. Karbamazepin neovlivňuje hladinu **hypericinu**, snižuje však hladinu **pseudohypericinu** o 29 % (jedná se o dvě hlavní obsahové složky třezalky tečkované *Hypericum perforatum*) (10). Rozsah vlivu karbamazepinu na farmakokinetiku dalších léků je uveden v tabulce č. 5, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

## Klobazam

### Vliv dalších léků na klobazam

Metabolismus klobazamu inhibují azolová antimykotika, **etravirin** a **omeprazol** (5, 8). **Ketokonazol** může zvýšit AUC klobazamu o 54 % a jeho metabolitu N-desmethyloklobazamu o 18 %. **Mikonazol** může zvýšit AUC klobazamu o 85 % a N-desmethyloklobazamu 6,5x. **Omeprazol** může zvýšit AUC klobazamu o 30 % a N-desmethyloklobazamu o 36 % (10).

### Vliv klobazamu

Klobazam inhibuje metabolismus **dextromethorfanu** a zvyšuje jeho AUC o 60 % (5, 10).

## Klonazepam

### K interakci nedochází

**Aripiprazol** (10).

### Vliv dalších léků na klonazepam

**Amiodaron** – byly pozorovány projevy intoxikace klonazepamem u pacienta užívajícího amiodaron, které odezněly po vysazení amiodaronu (10).

### Vliv klonazepamu

Klonazepam zvyšuje hladinu **lithia** o 33–61 % (10).

## Kyselina valproová

### K interakci nedochází

S kyselinou valproovou neinteragují tyto látky: **asenapin**, **atazanavir**, **CCNU**, **diflunisal**, **efavirenz**, **haloperidol**, **imatinib**, **lithium**, **metadon**, **mivakurium**, **prokarbazin**, **risperidon**, **ritonavir**, **rokuronium**, **temozolomid** (10).

## Farmakodynamická interakce

Při podávání kyseliny valproové s **cisplatinou, etoposidem, fortemustinem** byla popsána 3x vyšší incidence reverzibilní trombopenie a neutropenie. Při podávání se **zolpidemem** je hlášen vyšší výskyt somnambulismu. Po přidání valproátu ke **queatiapinu** a **zotepinu** byly popsány případy deliria. Kyselina valproová neovlivňuje metabolismus **cyklosporinu**, nicméně současná aplikace má být zvážena z důvodu potenciální hepatotoxicity valproátu. U **methylnidátu** byly popsány dyskineze a bruxismus po přidání valproátu (10).

## Vliv dalších léků na hladinu kyseliny valproové

**Cholestyramin** snižuje absorpci kys. valproové. Mezi užitím je nutnost odstupu o 3 hod. **Methotrexát** zřejmě snižuje absorpci a zvyšuje volnou frakci valproátu (10). Podíl volné frakce zvyšuje také **kys. acetylsalicylová** (10, 14), která může současně inhibovat  $\beta$ -oxidaci valproátu (10). Hladinu kys. valproové zvyšují dále **bupropion, erytromycin** a **izoniazid** (7, 10).

**Diflunisal** zvyšuje clearance a snižuje hladinu valproátu z důvodu interference s renální exkrecí nejméně tří jejích metabolitů. **Ritonavir** indukce glukuronyltransferázy (10). Hladinu kys. valproové snižuje dále **amikacin** a **rifampicin** (7, 10). Nejvýraznější pokles hladiny valproátu nastává při kombinaci s **karbapenemy**, kde dochází k poklesu hladiny valproátu až k neměřitelným hodnotám, a to i při intravenózní aplikaci. Mechanismem interakce se uvádí kombinace několika faktorů: snížená střevní absorpce VPA při perorálním podání, indukce hepatální glukuronizace VPA, inhibice hydrolýzy valproát-glukuronidu z důvodu inhibice acylpeptid hydrolázy, která zodpovídá za rekonstituci valproátu z glukuronidu, s následkem snížení enterohepatální recirkulace (22), zvýšení distribuce VPA do erytrocytů a zvýšení renální clearance VPA (23). Léková interakce byla s úspěchem využita při intoxikaci valproátem (23, 24).

Zvýšení i snížení hladiny valproátu bylo popsáno v kombinaci s **danazolem** a **fluoxetinem** (10).

Vliv dalších léků na farmakokinetiku kys. valproové je uveden v tabulce č. 6. Pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

Tab. 5. pokračování

	hladina	AUC	CL	$t_{1/2}$
thiotepa***		↓ 75 % ↑ 43 %		
trazodon	↓ 24 %			
m-chlorfenylpiperazin	↓ 40 %			
vekuronium			↑ 2x	↓ 62 %
vinkristin		↓ 43 %	↑ 63 %	↓ 35 %
ziprasidon	↓ 27 %	↓ 36 %		↓
zolpidem	↓ 39 %	↓ 57 %		

†† při p. o. podání lze očekávat ztrátu hypnotického efektu, při i. v. aplikaci je clearance midazolamu více závislá na průtoku krve játry než na enzymatické aktivitě. Interakce je proto méně významná při parenterální aplikaci aplikaci

\*\*\*vlivem na glukuronidaci

†††pravděpodobně vlivem na CYP2C19

†††pravděpodobně vlivem na CYP1A2

\*\*\*vlivem na CYP2B6 a CYP3A4

Tab. 6. Vliv léků z jiných indikačních skupin na farmakokinetiku kys. valproové

	vliv na kys. valproovou
acyklovir	↓ 33 %
antacida (MAALOX®)	3–28 % ↑ AUC (30)
cisplatina	↓ 50 %
efavirenz	↓ 50 %
ertapenem	↓ 99 %
guanfacin	↑ 68 %
chlorpromazin	↑ hladiny 22 %, ↓ CL 14 %, ↑ $t_{1/2}$ 14 %
cholestyramin	↓ 15 %
imipenem	↓ 99 %
kys. acetylsalicylová	↓ CL, ↑ volné frakce 23 %
lithium	↑ 7 %, AUC 11 %
meropenem	↓ 82 % – 93,5 %
methotrexát	↓ 75 %
naproxen	↓ 20 %, ↑ CL 22 %, ↑ volnou frakci 20 %
panipenem	↓ 99 %
ritonavir	↓ 48 %
sertralin	↑ 3x
verapamil	↑ 155 %

## Vliv valproátu na farmakokinetiku dalších látek

Valproát zvyšuje volnou frakci **warfarinu** vytěsněním z vazebných míst na plazmatických bílkovinách. Následkem je zvýšení INR (10). Inhibuje metabolismus **klozapinu** a zvyšuje jeho hladinu. Valproát snižuje dávku potřebnou k dosažení sedace u **propofolu**.

Rozsah vlivu na farmakokinetiku dalších látek je uveden v tabulce 7 (podle 10).

## Lacosamid

Interakce nebyly popsány (5, 10).

## Lamotrigin

### K interakci nedochází

**CCNU, imatinib, klozapin, lopinavir** v kombinaci s nízkou dávkou **ritonaviru, raltegraviru, risperidonu, temozolomidu** (10).

## Vliv dalších léků na lamotrigin

Léková interakce je způsobena zpravidla ovlivněním UGT1A4. **Orlistat** snižuje hladinu snížením absorpce v důsledku snížení absorpce tuků (5, 10). **Fluoxetin** snižuje hladinu lamotriginu neznámým mechanismem (5). **Sertralin** zvyšuje hladinu lamotriginu zřejmě inhibicí glukuronidace. Vliv dalších léků na farmakokinetiku lamotriginu je uveden v tabulce č. 8, pokud není uvedeno jinak, jedná se o vliv na koncentraci.

## Vliv lamotriginu

Lamotrigin inhibuje metabolismus **aripiprazolu** – snižuje poměr plazmatické koncentrace aripiprazolu/dehydroaripiprazolu o 17 % (5, 10). Lamotrigin zvyšuje  $c_{max}$  **atorvastatinu** o 14 % a hladinu obou jeho aktivních metabolitů 2OH-atorvastatinu

**Tab. 7.** Vliv valproátu na farmakokinetiku léků z jiných indikačních skupin

	hladina	AUC	CL
amitriptylin	↑ 19%	↑ 30%	
aripiprazol	↑ 25%	↑ 24%	
dehydroaripiprazol****	↑ 8%	↑ 7%	
bupropion	–		
hydroxybupropion	↑ 94%		
irinotecan		↓ 46%	
7-ethyl-10-hydroxykamptothecin		↓ 46%	
neaktivní glukuronid		↓ 33%	
klozapin****	↑ 11–57% i ↓ 15%		
N-desmethylklozapin	↓		
kvetiapin***	↑ 77%		
lervivirin <sup>ssss</sup>		↓ 25%	
lopinavir		↑ 38%	
lorazepam	↑ 31%		↓ 31%
naproxen		↑ 7%	↓ 7%
nimodipin		↑ 45%	
nortriptylin		↑ 55%	
olanzapin	↓ 18%		
paklitaxel	↑ 40%		↓ 23%
zidovudin	↑ 100%		

\*\*\*\*předpokládaným mechanismem je indukce metabolismu aripiprazolu CYP3A4 a CYP2D6, nebo vytěsnění aripiprazolu z vazby na plazmatické bílkoviny

\*\*\*\*vlivem na CYP1A2 a CYP3A4

\*\*\*\*vliv na CYP3A4

ssssinhibice UGT2B7

**Tab. 8.** Vliv léků z jiných indikačních skupin na hladinu lamotriginu (podle 5, 10)

	lamotrigin
aripiprazol	↓ c <sub>max</sub> 12%, ↓ AUC 9%
atazanavir	↓ AUC 12%, t <sub>1/2</sub> 9%
atazanavir + ritonavir	↓ c <sub>prům</sub> 48%, ↓ AUC 32–46%, t <sub>1/2</sub> 27–45%, ↑ CL 85%
etambutol	↑ CL 3x
fluoxetin	↓ C/D poměr o 39%
hormonální antikoncepce	↓ 40–65%
izoniazid	↓ CL 15%
lithium	↓ C/D poměr o 13%
lopinavir + ritonavir**	↓ 48–55%, ↓ AUC 46%, ↑ CL o 85%, ↓ t <sub>1/2</sub> 45%
olanzapin***	↓ c <sub>max</sub> 20%, AUC 24%
paracetamol	↓ AUC 20%, ↓ t <sub>1/2</sub> 15%, ↑ reální exkreci
rifampicin	↓ AUC 44%
ritonavir	↓, ↑ podíl lamotrigin-2N-glukuronidu
sertralin***	↑ 2x

\*\*indukcí UGT1A4

\*\*\*inhibicí UGT1A4

o 20 % a 4-OH-atorvastatinu o 21 %. AUC atorvastatinu neovlivňoval, AUC 2-OH-atorvastatinu zvyšuje o 3 % a 4-OH-atorvastatinu o 25 %. Mechanismem je vliv na UGT1A1 a UGT1A3 (5, 10, 28). Lamotrigin zvyšuje hladinu **olanzapinu** o 16 % vlivem inhibice UGT1A4 (10).

Lamotrigin snižuje hladinu **kvetiapinu** (10). C/D poměr kvetiapinu snižuje o 57 %. Pravděpodobně skrze UGT1A4 glukuronidaci (5). Lamotrigin snižuje AUC **lithia** o 8 % (5, 10).

## Levetiracetam

### K interakci nedochází

**CCNU, celecoxib, cyklosporin, digoxin, imatinib, prokarbazin, takrolimus, temozolomid, warfarin** (10).

### Vliv na levetiracetam

**Probenecid** zvyšuje 2,5x plazmatickou koncentraci jeho primárního neúčinného metabolitu ucbLO59 v důsledku poklesu tubulární sekrece o 61 % (5, 10).

## Oxcarbazepin

### K interakci nedochází

**Citalopram, kvetiapin, olanzapin, risperidon, warfarin** (10).

### Farmakodynamická interakce

Byla popsána kazuistika pacienta s příznaky maligního neuroleptického syndromu po nasazení oxcarbazepinu k **amisulpridu**. Symptomy se rychle upravily po vysazení amisulpridu (5). Mechanismus je předpokládán na farmakodynamické úrovni (10).

### Vliv dalších léků na oxcarbazepin

**Verapamil** snižuje AUC metabolitu – 10-hydroxykarbazepinu o 20 % (5, 7, 10).

### Vliv oxcarbazepinu

Oxcarbazepin snižuje hladinu **cyklosporinu** o 25 %, **imatinibu** o 62 %. Oxcarbazepin v dávce 900 mg/den po dobu 8 dnů snížil c<sub>max</sub> **felodipinu** o 34 % a AUC o 28 %. Při dávce 600 mg/den k interakci nedošlo (5, 10). Oxcarbazepin zvyšuje clearance **glufosfamidu** o 15 % a snižuje jeho AUC o 15 % (10).

## Perampanel

### Farmakodynamická interakce

**Alkohol** v dávce 12 mg/den ve více dílčích dávkách má aditivní až superaditivní efekt na pozornost a bdělost, jako je schopnost řídit, vystupňovaná agresivita, zmatenost a deprese (10).

### Vliv na perampanel

**Ketokonazol** zvyšuje AUC perampanelu o 20 % a t<sub>1/2</sub> o 15 % (10, 25).

## Pregabalin

### Farmakodynamická interakce

Při kombinaci s **lorazepamem** a **oxydonem** byl pozorován aditivní efekt na alteraci kognitivních a motorických funkcí (5).

## Primidon

Hlavním metabolitem primidonu je fenobarbital. Interakce zde neuvedené viz odstavce fenobarbital.



## Farmakokinetická/ farmakodynamická interakce

Primidon zkracuje délku účinku **ro-kuronia** a je proto potřeba zvýšit dávku. Mechanismem je jak enzymatická indukce, tak up-regulace acetylcholinových receptorů (10).

## Vliv dalších léků na primidon

**Izoniazid** inhibuje metabolismus primidonu – zvyšuje hladinu primidonu o 83 % a snižuje hladinu fenobarbitalu o 12 % (10).

## Vliv primidonu

Zkracuje  $t_{1/2}$  **diazepamu** o 62 % a zvyšuje jeho clearance o 158 %, zvyšuje hladinu N-desmethyldiazepamu. Primidon snižuje hladinu aktivního metabolitu **irinotek-anu** – 7-ethyl-10-hydroxykamptothecinu o 37 %. Primidon zvyšuje clearance **lido-kainu** o 196 % a snižuje jeho AUC o 60 %. Primidon zvyšuje clearance **methylnisolonu** o 209 %, **prednisolonu** o 41 %. Primidon zvyšuje clearance **paracetamol**u o 52 % a snižuje jeho AUC o 39 %. Mechanismem je zřejmě vliv na CYP1A2. Primidon dále snižuje hladinu **cyklosporinu**, **dexametazonu**, **chinidinu** a **imatinibu** (10).

## Retigabin

### Vliv na retigabin

**Etanol** je známý inhibitor UDP-glukóza-dehydrogenázy, která je zodpovědná za konverzi UDP-glukózy na UDP-glukuronid, který je prostřednictvím UGT1A4 konjugován s retigabinem. Tímto mechanismem etanol zvyšuje  $c_{max}$  retigabinu o 23 % a AUC o 36 % (10).

## LITERATURA

- Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará“ antiepileptika. Klin Farmakol Farm 2016; 30: 9–15.
- Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. – „nová“ antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016; 30: 16–22.
- Komárek V. Nežádoucí účinky a interakce nových antiepileptik. Klin Farmakol Farm 2005; 19: 239–240.
- Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 927–966.

## Rufinamid

### K interakci nedochází

**Olanzapin** (10).

## Sulthiam

### Vliv na sulthiam

**Antacida** obsahující křemičitan hořečnatý snižují biologickou dostupnost sulthiamu až o 73 %. Antacida obsahující oxid hořečnatý a subkarbonát bismutitý snižují biologickou dostupnost až o 105 %. Mezi užitím sulthiamu a těchto látek je proto potřeba odstup 2 hodin (10).

## Tiagabin

### K interakci nedochází

**Digoxin, warfarin** (10).

## Topiramát

### K interakci nedochází

**Hydrochlorothiazid, klopazín, kvetiapin, methotrexát, olanzapin, prokarbazin, venlafaxin** (10).

### Vliv na topiramát

**Diltiazem** snižuje clearance topiramátu o 16 % (5), zvyšuje  $c_{max}$  o 17–23 % (5, 26) a AUC o 20 % (5, 10). **Hydrochlorothiazid** zvyšuje  $c_{max}$  o 27 % a AUC o 29 % (5, 10, 26). **Posakonazol** zvyšuje hladinu o 137 % (10) – 2,4× (5). **Propranolol** snižuje clearance o 14 % a zvyšuje AUC o 17 %. Clearance topiramátu dále v neuvedené výši snižují **amitriptylin** (5, 10), **lithium** (10), **metformin, sumatriptan** (5, 10).

### Efekt topiramátu

Topiramát zvyšuje clearance **amitriptylinu** o 8 %, zvyšuje tak průměrnou  $c_{ss}$  ak-

tivního metabolitu – nortriptylinu, zvýšena o 23–33 % a jeho AUC o 19 %. Topiramát snižuje AUC **glibenklamidu** o 25 % a zvyšuje AUC obou jeho aktivních metabolitů – 4-trans-hydroxyglibenclamidu o 13 % a 3-cis-hydroxyglibenclamidu o 15 %. Topiramát zvyšuje clearance **risperidonu** o 51 % a snižuje AUC o 23 %. AUC aktivního metabolitu 9-hydroxyrisperidonu byla snížena o 8 %. Topiramát snižuje hladinu **imatinibu** o 49 %. Topiramát zvyšuje clearance **lithia** o 36 % a snižuje AUC o 12 %. Byla však popsána kazuistika demonstrující naopak vzestup hladiny lithia o 140 % po nasazení 75 mg topiramátu. Oba efekty jsou způsobeny inhibicí karboanhydrázy. Topiramát snižuje AUC **pioglitazonu** o 18 % a obou jeho aktivních metabolitů – hydroxy-metabolitu o 17 % a keto-metabolitu o 60 %. Topiramát zvyšuje clearance **sumatriptanu** o 11 % a snižuje hladinu sumatriptanu o 10 % (5, 10).

Topiramát zvyšuje AUC **diltiazemu** o 25 % (5, 10, 26). Z obou aktivních metabolitů je ovlivněn pouze desacetyldiltiazem:  $c_{max}$  je snížena o 27 % a AUC 18 %, kinetika N-demethyl-diltiazemu není ovlivněna (26). Topiramát zvyšuje AUC **haloperidolu** o 15–28 % (5, 10), AUC aktivního metabolitu až o 50 % (10). Topiramát snižuje clearance **metforminu** o 20 % a zvyšuje  $c_{max}$  o 18 % a AUC o 25 % (5, 10).

## Vigabatrin

Interakce nebyly popsány (4, 5, 10).

## Zonisamid

### Efekt na zonisamid

**Risperidon** snižuje hladinu zonisamidu o 55 % (5, 10).

tik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 19–23.

9. Moseley BD, Chanteux H, Nicolas J-M, Laloyaux C, Gidal B, Stokis A. A review of the drug–drug interactions of the antiepileptic drug brivaracetam. Epilepsy Research 2020; 163: 526–548.

10. Patsalos PN. Antiepileptic drug interactions. A clinical guide. 2<sup>nd</sup> ed. London, UK: Springer, 2013: 437.

11. Komárek V. Epileptické záchvaty a syndromy. 1 vyd. Praha: Galén, 1997: 183.

12. Perucca E, Rickens A. General principles. Biotransformation. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. Antiepileptic Drugs. New York: Raven Press 1995; 31–50.

13. Kacířová I, Grudmann M. Význam interakcí antiepileptik v rutinní klinické praxi. *Klin Farmakol Farm.* 2021; 35: 19–23.
14. Battino D, Estienne M, Avanzini G. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part I. Phenytoin, primidone, valproic acid, ethosuximide and mesuximide. *Clin Pharmacokinet.* 1995; 29: 257–286.
15. Hess L. Pethidin slaví 70 let. *Remedia* 2009; 19: 213–214.
16. Kut H. Phenytoin Interactions with other drugs: clinical aspects. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 315–328.
17. Levy RH, Wurglen CJ. Carbamazepine. Interactions with other drugs. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 543–554.
18. Oberndorfer S, Priebauer M, Marosi C, Lahrman H, Hitzelberger P, Grisold W. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005; 72: 255–260.
19. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2000; 91: 185–191.
20. Gélinde P, Hillaire-Buys D, Halaili E et al. Carbamazepine and clarithromycin: a clinically relevant drug interaction. *Rev Neurol (Paris).* 2007; 163: 1096–1099.
21. Faigle JW, Feldmann KF. Carbamazepine. Chemistry and biotransformation. In Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. New York: Raven Press 1995; 499–513.
22. Šíma M, Hartinger J, Rulišek J, Šachl R, Slanař O. Meropenem-induced valproic acid elimination: A case report of clinically relevant drug interaction. *Prague Medical Report* 2017; 118: 105–109.
23. Khobrani MA, Dudley SW, Huckleberry YC, Kopp BJ, Biggs AD, French RNE, Shirazi FM, Erstad BL. Intentional use of carbapenem antibiotics for valproic acid toxicity: A case report. *J Clin Pharm Ther.* 2018; 43: 723–725.
24. Thomas C, Priano J, Smith TL. Meropenem as an antidote for intentional valproic acid overdose. *Am J Emerg Med.* 2020; 38: 690e1–690e2.
25. Gidal BE, Maganti R, Laurenza A, Yang Haichen Verbel DA, Schuck E, Ferry J. Effect of enzyme inhibition on perampamel pharmacokinetics: Why study design matters. *Epilepsy Res.* 2017; 134: 41–48.
26. Manipitkul P, Curtin CR, Shalayda K, Wang S-S, Ford L, Heald D. Pharmacokinetic interactions between topiramate and diltiazem, hydrochlorothiazide, or propranolol. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014; 3: 378–387.
27. Blum RA, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, Henry EB, Harrison NJ, Schentag JJ. Effect of fluconazole on the disposition of phenytoin. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; 49: 420–425.
28. Bullman J, Nicholls A, Van Landingham K, Fleck R, Vuong A, Miller J et al. Effects of lamotrigine and phenytoin on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. *Epilepsia* 2011; 52: 1351–1358.
29. Chhun S, Versuyl C, Rizzo-Padoin N, Simoneau G, BÉcquemont L, Peretti I et al. Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 226–237.
30. May CA, Garnett WR, Small RE, Pellock RM. Effects of three antacids on the bioavailability of valproic acid. *Clin Pharm.* 1982; 1: 244–247.