



Interakce mezi léky

při substituční léčbě opioidy

Zaostřeno na buprenorfin a metadon





Interakce mezi léky

při substituční léčbě opioidy

Zaostřeno na buprenorfin a metadon

© Pharmacom Media
3. vydání, březen 2008
ISBN původního vydání v angličtině:
978-0-9558795-0-0

© Vydal/ Úřad vlády České republiky, 2009
1. vydání v jazyce českém
ISBN 978-80-87041-69-7

Interakce mezi léky při substituční léčbě opioidy Zaostřeno na buprenorfin a metadon

Překlad / DYNAMIC CONCEPTS TCM, s.r.o.
Editor českého vydání / MUDr. Viktor Mravčík

Český překlad této publikace je vydáván se souhlasem Pharmacom Media Ltd. a za jeho odbornou úroveň odpovídá editor, který je vedoucím Národního monitorovacího střediska pro drogy a drogovou závislost. Publikace je chráněným vlastnictvím společnosti Pharmacom Media Ltd. Byla vytvořena společností Pharmacom Media s podporou vzdělávacího grantu od společnosti Reckitt Benckiser.

Informace o společnosti Pharmacom Media:
<http://www.pharmacommedia.com/>

Tato publikace slouží pouze k informačním účelům a vychází z přehledu publikované literatury, kterou měli tvůrci v době vydání anglického originálu k dispozici; všude, kde je v publikaci uvedeno „V době tisku žádné dostupné údaje.“, rozumí se tím, že údaje nebyly dostupné v době tisku 3. anglického vydání, tj. v březnu 2008. Vydavatel a jeho zaměstnanci neodpovídají ani nijak neručí za aktuálnost informací, za jakákoli pochybení, zanedbání nebo nepřesnosti ani za žádné následky, které z nich vyplývají.

Tuto publikaci nelze užívat jako podklad klinického rozhodování. Před současným předepisováním jakýchkoli léčiv je třeba pokaždé nahlížet do informací přípravku od držitele registračního rozhodnutí a do příslušných klinických směrnic. Pokud informace o přípravku a jiné klinické zdroje neposkytují dostatek informací, tato publikace by neměla sloužit jako jejich náhrada. Pharmacom Media ani Reckitt Benckiser nenesou zodpovědnost za jakékoli nežádoucí interakce mezi léky, které mohou nastat v klinické praxi při současném předepsání léků podle této publikace.

Jak používat tuto publikaci

Tato publikace obsahuje nejnovější informace o lékových interakcích mezi buprenorfinem, metadonem a různými běžnými současně předepisovanými léky. Současně předepisované léky jsou uspořádány do kategorií, které jsou uvedeny v záhlaví každé stránky. Abyste získali informace o léku, který Vás zajímá, jednoduše vyhledejte kategorii a číslo a název léku, který hledáte.

ÚVOD	8
Interakce mezi léky	9
Účinky interakcí mezi léky	9
Buprenorfin: metabolizován enzymem CYP3A4	10
Metadon: metabolizován enzymy CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6	10
Důležitá poznámka: Torsades de pointes	11
Odkazy	12
BENZODIAZEPINOVÁ A NEBENZODIAZEPINOVÁ HYPNOTIKA	14
Přehled	15
Shrnutí	15
Alprazolam	17
Klonazepam	18
Diazepam	19
Flunitrazepam	21
Midazolam	23
Triazolam	24
Zolpidem	25
Odkazy	27
JINÁ ANTIDEPRESIVA A ANXIOLYTIKA	30
Přehled	31
Shrnutí	31
Amitriptylin	33
Desipramin	34
Fluoxetin	35
Fluvoxamin	36
Paroxetin	37
Fenobarbital	38
Sertralin	39
Odkazy	40
ANTIKONVULZIVA	42
Přehled	43
Shrnutí	43
Karbamazepin	44
Fenytoin	45
Odkazy	46
LÉČBA HIV A JINÁ ANTIVIROTIKA	48
Přehled	49
Shrnutí	49
Abakavir (ABC)	51
Amantadin	52
Amprenavir	53

Atazanavir	54
Delavirdin	55
Didanosin	56
Efavirenz	57
Indinavir	58
Lopinavir	59
Nelfinavir	61
Nevirapin	62
Pegylovaný interferon alfa 2b	63
Ritonavir	64
Sakvinavir	66
Stavudin	67
Tenofovir	68
Zidovudin (AZT)	69
Odkazy	70
ANTIBIOTIKA A ANTIMYKOTIKA	72
Přehled	73
Shrnutí	73
Ciprofloxacín	74
Flukonazol	75
Ketokonazol	76
Rifabutin	77
Rifampicin	78
Odkazy	79
RŮZNÉ	80
Shrnutí	81
Acylpyrin	82
Cimetidin	83
Dextrometorfan	84
Disulfiram	85
Lofexidin	86
Nikotin (kouření cigaret)	87
Nifedipin	88
Omeprazol	89
Kvetiapin	90
Valspodar	91
Odkazy	92

ÚVOD

Interakce mezi léky

U opiátů byly prokázány klinicky významné interakce s řadou sloučenin. Většina lékových interakcí nastává na úrovni farmakokinetiky, některé léky však mohou také interagovat na úrovni farmakodynamiky. Farmakokinetické interakce obvykle zahrnují inhibici nebo indukci jaterních enzymů cytochromu P450 (CYP). Podle některých názorů mohou distribuci požitých sloučenin měnit také polékové změny v propustnosti hematoencefalické bariéry. Další útlum CNS mohou vyvolávat farmakodynamické interakce.

Enzymy cytochromu P450, (CYP), které se nacházejí v hladkém endoplazmatickém retikulu hepatocytů a lumenálního epitelu tenkého střeva, se takto označují proto, že pohlcují světlo vlnové délky 450 nm. Oxidují endogenní a exogenní sloučeniny, zvyšují jejich rozpustnost ve vodě a připravují je na reakce fáze II, jako je glukuronidace a pak vyloučení z těla.

- Většina léčiv se metabolizuje v játrech.
- V lidském těle je více než 40 enzymů CYP.
- Šest z nich odpovídá za 90 % metabolismu léčiv u člověka: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1.
- Obzvláště důležitý je enzym CYP3A4, který metabolizuje přibližně 50 % léčiv.
- CYP2A6, CYP2B6 a CYP3A5 zřejmě hrají klinicky významné, ale menší role.

Účinky interakcí mezi léky

Interakce mezi léky, které jsou substráty stejných enzymů, mohou vést ke změnám v rychlosti metabolismu každého z léků nebo obou dvou a následně mohou ovlivnit koncentrace léčiv v plazmě.

Léky, které se metabolizují společným enzymem, budou soutěžit o metabolická místa. Léky s vysokou afinitou k nějakému enzymu mohou potlačovat nebo zablokovat metabolismus jiných léků. Enzymatický systém CYP je takovou kompetitivní inhibicí silně ovlivněn.

- Léky, které inhibují enzymatickou aktivitu CYP, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace léků a tím pádem zvyšovat riziko předávkování nebo toxicity.

Některé léky mohou potencovat syntézu enzymů CYP a tím i zvyšovat počet dostupných míst pro biotransformaci. Tento pochod se nazývá indukce. V souladu s tím se za určitou dobu zmetabolizuje větší množství léku.

- Sloučeniny, které indukují enzymy CYP, mohou zvyšovat metabolizaci léků a následně snižovat jejich plazmatické koncentrace, což vede ke snížení účinnosti a v případě opiátů k abstinčním příznakům.

Buprenorfin: metabolizován enzymem CYP3A4

Buprenorfin se metabolizuje na norbuprenorfin enzymem CYP3A4. Neexistují žádné významné důkazy, které by svědčily pro výraznější zapojení jiných enzymů CYP, malý podíl jiných izoenzymů CYP však vyloučit nelze.

Buprenorfin se vyznačuje poměrně nízkou afinitou k CYP3A4 a je tedy slabým inhibitorem enzymu. Při terapeutických koncentracích nebyly hlášeny žádné významné změny v enzymatické aktivitě po podání buprenorfinu.

Zatímco inhibitory CYP3A4 mohou zvyšovat plazmatické hladiny buprenorfinu, dle bezpečnostního profilu buprenorfinu, zejména stropového efektu u útlumu dechu, není pravděpodobné, že by jeho účinky ohrožovaly život. Z opatrnosti se však doporučuje monitorování nežádoucích účinků, zejména sedace, a jiných komplikací, jako je hepatotoxicita. Látky indukující CYP3A4 mohou urychlit metabolismus buprenorfinu a následně snížit jeho koncentraci v plazmě, což vede u pacienta k abstinenčním příznakům.

Při současném užívání buprenorfinu a léků, které potlačují dýchání, jako jsou benzodiazepiny, mohou nastávat farmakodynamické interakce. Ačkoliv stropový efekt buprenorfinu na dýchání může snižovat riziko nebezpečných následných účinků na CNS, byla hlášena úmrtí po současném zneužívání benzodiazepinů a buprenorfinu, zejména nitrožilně.

Metadon: metabolizován enzymy CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6

Je známo, že se do oxidačního metabolismu metadonu na stabilní metabolit, 2-etyliden-1,5-dimetyl-3,3-difenylypyrolidin (EDDP) zapojuje několik jaterních enzymů CYP. Za primární izoenzym CYP, který se účastní metabolismu metadonu byl považován CYP3A4, neodpovídá to však humánním studiím lékové interakce. Podle nedávných údajů (Gerber a kol., 2004) hraje nejdůležitější úlohu v metabolismu metadonu CYP2B6, přičemž CYP2C19 a CYP3A4 se zapojují do menší míry. CYP2C9 a CYP2D6 mají také jistý vliv na metabolismus metadonu.

Protože se do metabolismu metadonu zapojuje tolik izoenzymů, metadon vstupuje do interakce s širokou škálou jiných sloučenin, které využívají enzymatický systém CYP. Současné podávání léků, které tyto enzymy potlačují, může navíc vést ke snížení metabolismu metadonu a tím pádem ke zvýšení jeho hladin v séru. To by mohlo vést k problémům spojeným s předávkováním – hlavně k potenciálně smrtelnému dechovému útlumu.

Obráceně, léky, které tyto enzymy CYP indukují, mohou podněcovat rychlejší metabolizaci metadonu, která může vést u pacienta k příznakům abstinenčního syndromu z odnětí opiátů. Může proto být potřebné pečlivé sledování pacienta.

Při současném užívání metadonu a léků, které tlumí dýchání, jako jsou benzodiazepiny, mohou nastávat farmakodynamické interakce. Byla hlášena úmrtí při současném zneužívání benzodiazepinů a metadonu.

Důležitá poznámka: Torsades de pointes

Torsades de pointes¹ (Tdp) jsou spojeny s užíváním metadonu a mohou být u citlivých pacientů potencovány současným užíváním léků, které vstupují do interakce se systémem izoenzymu CYP3A4 (Walker a kol., 2003). V jednom případě z nedávné doby se u pacienta vyvinuly Tdp po vysazení ritonavirem potencovaného lopinaviru (Luthí a kol., 2007), kombinace, o které je známo, že suprimuje expozici metadonu (McCance-Katz a kol., 2003), což jen zdůrazňuje význam klinických znalostí a ostražitosti, pokud jde o lékové interakce a Tdp. Ze 17 pacientů, u kterých se po velmi vysokých dávkách udržovací terapie metadonem (methadone maintenance therapy, MMT) rozvinuly Tdp, mělo 14 predispozičních rizikových faktorů arytmií (Krantz a kol., 2002). Zjištěné rizikové faktory zahrnují: hypokalémii; jaterní selhání; podávání jiných léčiv, která prodlužují interval QT; a preexistující onemocnění srdce (Ehret a kol., 2007). Kokain může také spouštět arytmiie a prodlužuje QTc stejným mechanismem jako metadon (Krantz a kol., 2005a).

Až dosud nebyly Tdp hlášeny u pacientů na udržovací terapii buprenorfinem. Ve skutečnosti bylo u kombinace buprenorfin/naloxon (4/1) prokázáno, že nemá žádný významný vliv na interval QT, bez ohledu na nedávné užívání kokainu (Baker a kol., 2006). Porovnávací údaje od 450 pacientů potvrzují významné vlivy metadonu na interval QTc, nikoliv však u buprenorfinu (Fanoie a kol., 2007). Bylo provedeno pouze jedno randomizované kontrolované klinické hodnocení, které specificky posuzovalo relativní riziko mezi jednotlivými formami opiátové farmakoterapie (Wedam a kol., 2007). Podle hlášených výsledků je u pacientů užívajících LAAM nebo metadon ve srovnání s pacienty užívajícími buprenorfin významně vyšší pravděpodobnost toho, že bude QTc delší než 470–490 ms nebo že se oproti výchozím hodnotám prodlouží o více než 60 ms.

MECHANIZMY

Studie in vitro zkoumaly účinky panelu opiátů (včetně metadonu a buprenorfinu) na srdeční draslíkové kanály (Katchman a kol., 2002). Vědci zjistili, že metadon a LAAM mohou tyto kanály blokovat při klinicky relevantních koncentracích, z čehož vyplývá pravděpodobný mechanismus nežádoucích účinků na srdce, pozorovaných u některých pacientů užívajících metadon.

PŘEVÁDĚNÍ PACIENTA S TORSADES DE POINTES NA BUPRENORFIN

Když se u jednoho pacienta na udržovací terapii metadonem rozvinuly torsades de pointes, Krantz a jeho spolupracovníci pacienta převedli na buprenorfin. Převedení bylo dobře snášeno a v akutní fázi ani při následném sledování nebylo pozorováno žádné klinicky významné prodloužení QTc (Krantz a kol., 2005b).

1 Pozn. redaktora českého vydání: Torsades de pointes je označení pro druh maligní srdeční arytmiie typu komorové tachykardie, která je nejčastěji vyvolána farmakoterapií.

POSLEDNÍ VÝVOJ

Hlášení o prodloužení intervalu QTc u dospělých pacientů na MMT a dokonce u novorozence narozeného matce na udržovací terapii metadonem (Hussain a kol., 2007) vedla k různým doporučením, včetně: skríníngu srdečních rizikových faktorů mezi pacienty na MMT; rutinního vyšetřování EKG při zahajování MMT nebo při dávkách přesahujících 100 mg; varování v černém rámečku u metadonu v USA a vážení poměru přínosu a rizika u každého pacienta podle jeho individuálního rizika arytmií (např. Schmittner a Krantz, 2006).

NAČASOVÁNÍ A SENZITIVITA K DÁVCE

Prevalence prodloužení QTc u pacientů na MMT byla udávána na úrovni mezi 16 % (neselektovaní pacienti) (Ehret a kol., 2006) a 85 % (pacienti užívající dlouhodobě 100–600 mg/den) (Maremmani a kol., 2005). Ačkoliv z toho vyplývá, že vysoké dávky MMT jsou obzvláště problematické a ačkoliv bylo prokázáno, že prodloužení QTc koreluje se sérovými koncentracemi metadonu (Martell a kol., 2005), existují důkazy, že interval QTc může být ovlivněn při nízkých dávkách (Maremmani a kol., 2005), s vyšším rizikem od dávek metadonu přesahujících 50 mg (Fanoe a kol., 2007). A skutečně, v 59 případech prodloužení QTc nebo Tdp hlášených americkému Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) se všechny účinky vyskytly při dávkách v doporučeném rozmezí pro MMT (60–100 mg/den) (Pearson a Woosley, 2005). Téměř polovina z těchto příhod vyžadovala hospitalizaci a 8 % jich bylo fatálních. Nedávno publikovaná randomizovaná klinická hodnocení mezitím prokázala, že QTc pacientů s dávkami pevně stanovenými na dvouměsíční období dále v čase narůstal (Wedam a kol., 2007).

Odkazy

- Baker JR, Best AM, Pade PA, McCance-Katz EF. Effect of buprenorphine and antiretroviral agents on the QT interval in opioid-dependent patients. *Ann Pharmacother*, 2006;40(3):392–6.
- Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlapfer J, Sintra Grilo L, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther*, 2007;81(5):719–28.
- Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B, Piguet V, Musset T, Gaspoz JM, Perrier A, Dayer P, Desmeules JA. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med*, 2006;166(12):1280–7.
- Ehret GB, Desmeules JA, Broers B. Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology. *Expert Opin Drug Saf*, 2007;6(3):289–303.
- Fanoe S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart*, 2007 Mar 7; [Epub ahead of print].
- George S. Methadone-associated QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Hosp Med*, 2007;68(4):221.
- Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N demethylation by cytochrome P450 2B6 and 2C19. *Chirality*, 2004;16(1):36–44.
- Hussain T, Ewer AK. Maternal methadone may cause arrhythmias in neonates. *Acta Paediatr*, 2007;96(5):768–9.
- Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002;303(2):688–94.

- Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med*, 2002;137(6):501–4.
- Krantz MJ, Rowan SB, Mehler PS. Cocaine-related torsade de pointes in a methadone maintenance patient. *J Addict Dis*, 2005a;24(1):53–60.
- Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy*, 2005c;25(4):611–4.
- Luthi B, Huttner A, Speck RF, Mueller NJ. Methadone-induced Torsade de Pointes after stopping lopinavir-ritonavir. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007;26(5):367–9.
- Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A. QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res*, 2005;11(1):44–9.
- Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *Am J Cardiol*, 2005;95(7):915–8.
- McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis*, 2003;37(4):476–82.
- Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005;14(11):747–53.
- Schmittner J, Krantz, M. QTc prolongation in methadone maintenance. *Heroin Addict Related Clin Problems*, 2006;41–52.
- Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain*, 2003;103(3):321–4.
- Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MCP. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Int Med*, 2007;167(22):2469–75.

BENZODIAZEPINOVÁ
A NEBENZODIAZEPINOVÁ
HYPNOTIKA

Přehled

BENZODIAZEPINY V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: PŘEHLED

Buprenorfin vstupuje do interakce s několika benzodiazepiny přes aditivní farmakodynamické účinky. Při předepisování benzodiazepinů pacientům na udržovací léčbě buprenorfinem nebo při předepisování buprenorfinu těm pacientům, o kterých je známo, že užívají benzodiazepiny, se doporučuje postupovat opatrně. Pacienti by se měli upozornit na nebezpečí nevhodné kombinace buprenorfinu s benzodiazepiny, zejména injekční cestou, protože se může zvyšovat riziko útlumu dechu, komatu a úmrtí.

BENZODIAZEPINY V KOMBINACI S METADONEM: PŘEHLED

Metadon vstupuje do interakce s několika benzodiazepiny, přes aditivní farmakodynamické účinky. Při předepisování benzodiazepinů pacientům na udržovací léčbě metadonem nebo při předepisování metadonu těm pacientům, o kterých je známo, že užívají benzodiazepiny, se doporučuje postupovat opatrně. Pacienti by se měli upozornit na nebezpečí nevhodné kombinace metadonu s benzodiazepiny, zejména injekční cestou, protože se může zvyšovat riziko útlumu dechu, komatu a úmrtí.

Shrnutí

BENZODIAZEPINY V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: SHRUTÍ

1. **Alprazolam:** v době tisku žádné dostupné údaje ohledně interakcí s buprenorfinem; avšak, stejně jako u jiných benzodiazepinů představuje potenciálně významný rizikový faktor při současném užívání s jakýmkoli jiným opiátem vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
2. **Klonazepam:** potenciálně významný rizikový faktor při současném užívání s jakýmkoli opiátem vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
3. **Diazepam:** považován za významný rizikový faktor, pokud se užívá současně s jakýmkoli opiátem, vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
4. **Flunitrazepam:** považován za významný rizikový faktor, pokud se užívá současně s jakýmkoli opiátem, vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
5. **Midazolam:** potenciálně významný rizikový faktor, pokud se užívá současně s jakýmkoli opiátem, vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
6. **Triazolam:** v době tisku žádné dostupné údaje ohledně interakcí s buprenorfinem; avšak, stejně jako u jiných benzodiazepinů představuje potenciálně významný rizikový faktor při současném užívání s jakýmkoli jiným opiátem vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
7. **Zolpidem:** může inhibovat metabolismus buprenorfinu a zvyšovat hladiny buprenorfinu v séru. Pacienti by se měli v průběhu současného podávání sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků na CNS nebo dýchání.

BENZODIAZEPINY V KOMBINACI S METADONEM: SHRNUTÍ

1. **Alprazolam:** byl spojen s několika případy fatálního předávkování metadonem/benzodiazepiny a s případem sinusové bradykardie.
2. **Klonazepam:** potenciálně významný rizikový faktor při současném užívání s jakýmkoli opiátem vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS. Užíval se jako udržovací benzodiazepinová (BZD) terapie u pacientů udržovaných na metadonu a závislých na BZD.
3. **Diazepam:** považován za významný rizikový faktor, pokud se užívá současně s jakýmkoli opiátem, vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
4. **Flunitrazepam:** považován za významný rizikový faktor, pokud se užívá současně s jakýmkoli opiátem, vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
5. **Midazolam:** potenciálně významný rizikový faktor, pokud se užívá současně s jakýmkoli opiátem, vzhledem k možným aditivním účinkům na útlum CNS.
6. **Triazolam:** ve dvojitě zaslepeném, kontrolovaném, randomizovaném klinickém hodnocení vedl k narušení psychomotorické výkonnosti, sedaci a k depresi.
7. **Zolpidem:** může inhibovat metabolismus metadonu a zvyšovat hladiny metadonu v séru. Pacienti by se měli v průběhu současného podávání sledovat s ohledem na výskyt nežádoucích účinků na CNS nebo dýchání.

■ Metabolizmus:

Alprazolam se u lidí v plazmě extenzivně metabolizuje, primárně izoenzymem CYP3A4, na dva hlavní metabolity: 4-hydroxyalprazolam a 6-hydroxyalprazolam. Alprazolam a jeho metabolity se vylučují primárně do moči. Průměrný plazmatický eliminační poločas alprazolamu po podání ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním je u zdravých dospělých v rozmezí 10,7–15,8 hodin.

ALPRAZOLAM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o farmakodynamických interakcích mezi buprenorfinem a alprazolamem. Stejně jako u jakéhokoli opiátu se při současném užívání buprenorfinu s jinými sedativy, jako jsou benzodiazepiny, doporučuje postupovat opatrně, protože po současném užívání byly hlášeny fatální případy. Současné užívání s intravenózním buprenorfinem pravděpodobně zvyšuje riziko.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

ALPRAZOLAM V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Benzodiazepiny (BDZ) jsou považovány za rizikový faktor, pokud se užívají s jakýmkoli opiátem, vzhledem k aditivním tlumivým účinkům na CNS. Při současném podávání se proto doporučuje postupovat opatrně. Existují důkazy, že se alprazolam s diazepamem vyznačují vyšším potenciálem ke zneužívání než jiné benzodiazepiny (Sellers a kol., 1993).

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Aswath a jeho spolupracovníci referovali o případu pacienta s anamnézou zneužívání alprazolamu, u kterého se objevila sinusová bradykardie po zahájení léčby orálním metadonem (Aswath a kol., 2005). Alprazolam byl spojen s několika případy fatálního předávkování metadonem/benzodiazepinem (Rogers a kol., 1997, Wolf a kol., 2005).

■ Metabolismus:

Klonazepam se výrazně metabolizuje, přičemž do moči se vylučují méně než 2 % nezměněného klonazepamu. Významnou roli v redukcí a oxidaci klonazepamu může hrát systém CYP3A. Eliminační poločas klonazepamu je v typických případech 30 až 40 hodin.

KLONAZEPAM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Ačkoliv klonazepam nemění in vitro metabolismus buprenorfinu, farmakodynamické interakce jsou možné. Stejně jako u jakéhokoli opiátu se při současném užívání buprenorfinu s jinými sedativy, jako jsou benzodiazepiny, doporučuje postupovat opatrně, protože po současném užívání byly hlášeny fatální případy. Současné užívání s intravenózním buprenorfinem pravděpodobně zvyšuje riziko.

■ Důkazy:

In vitro: V přítomnosti klonazepamu není pozorována žádná inhibice metabolismu buprenorfinu (Chang a Moody, 2005).

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Chang a Moody, 2005

KLONAZEPAM V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

BDZ jsou považovány za rizikový faktor, pokud se užívají s jakýmkoli opiátem, vzhledem k aditivním tlumivým účinkům na CNS. Při současném podávání se proto doporučuje postupovat opatrně. Klinická hodnocení nicméně prokázala určitou užitečnost klonazepamu v léčbě závislosti na BDZ v populacích pacientů na udržovací léčbě metadonem.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Weizman a jeho spolupracovníci (2003) léčili klonazepamem 66 pacientů na metadonové udržovací terapii (MMT), kteří byli závislí na BZD, a zjistili, že se jedná o užitečnou léčebnou modalitu. V roce 2002 skupina 20 pacientů Bleicha a kol. na MMT, kteří byli závislí na BZD, také dobře tolerovala udržovací léčbu klonazepamem.

■ Odkazy:

Bleich a kol., 2002/ Weizman a kol., 2003

■ Metabolizmus:

Diazepam se primárně metabolizuje izoenzymem CYP3A4 a S-mefenytin hydroxylázou na temazepam a desmetyldiazepam.

DIAZEPAM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Stejně jako u jakéhokoli opiátu se při současném užívání buprenorfinu s jinými sedativy, jako jsou benzodiazepiny, doporučuje postupovat opatrně, protože po současném užívání byly hlášeny fatální případy. Současné užívání s *intravenózním* buprenorfinem pravděpodobně zvyšuje riziko.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Retrospektivní studie 34 úmrtí souvisejících s buprenorfinem zjistila přítomnost diazepamu u 4 fatálních případů souvisejících s buprenorfinem a nordiazepamu u 13 z těchto případů. Jednotlivé dávky diazepamu způsobovaly obdobné nárůsty v subjektivní sedaci a síle lékového účinku u pacientů na udržovací léčbě metadonem i buprenorfinem. Větší narušení kognitivní výkonnosti však bylo pozorováno ve skupině s udržovací metadonovou léčbou (Lintzeris a kol., 2006).

Diazepam byl ve vysoké dávce u pacientů léčených buprenorfinem spojen s nárůstem intenzity subjektivních účinků léku a se zhoršením ve výsledcích testů psychologické výkonnosti, i tento nárůst závisel na čase (Lintzeris a kol., 2007). Na rozdíl od metadonu však podávání vysokých dávek buprenorfinu (150 % normální dávky) za těchto podmínek nebylo spojeno s žádným snížením celkových hladin pO₂ ani se zhoršením ve výsledcích testů výkonnosti.

■ Odkazy:

Pirnay a kol., 2004/ Lintzeris a kol., 2006

DIAZEPAM V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Přes protichůdné údaje ohledně interakcí mezi současně podávaným metadonem a diazepamem jsou benzodiazepiny považovány za významný rizikový faktor u jakéhokoli opiátu. Proto je radno postupovat opatrně při zvažování současného užívání těchto léčiv, vzhledem k aditivním tlumivým vlivům metadonu na CNS.

■ Důkazy:

In vitro: Iribarne a kol. (1997) pozorovali in vitro inhibici metabolismu metadonu, zatímco Foster a kol. (1999) udávali, že diazepam metabolismus metadonu nijak neovlivňuje.

In vivo: Nebyly pozorovány žádné změny v plazmatických hladinách metadonu.

Klinické: Jednotlivé dávky diazepamu vedly u pacientů na udržovací terapii metadonem

i buprenorfinem k obdobnému zvýraznění subjektivní sedace a síly účinku léku. Ve skupině na udržovací terapii metadonem však bylo pozorována výraznější zhoršení kognitivní výkonnosti (Lintzeris a kol., 2006).

U vysokých dávek diazepamu se prokázalo, že jsou spojeny s nárůstem intenzity subjektivních účinků léku a se zhoršením ve výsledcích testu psychické výkonnosti, i tyto změny závisely na čase (Lintzeris a kol., 2007). Vysoké dávky metadonu (150 % normální dávky) byly spojeny se snížením celkových hladin pO₂ a se zhoršením ve výsledcích testu výkonnosti.

■ Odkazy:

Iribarne a kol., 1997/ Foster a kol., 1999/ Preston a kol., 1984/ Lintzeris a kol., 2006

■ Metabolismus:

Flunitrazepam se primárně metabolizuje izoenzymem CYP3A4 na desmethylflunitrazepam, může se však zapojovat i izoenzym CYP2C19.

FLUNITRAZEPAM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Klinické nežádoucí interakce pozorované mezi flunitrazepamem a buprenorfinem byly obecně spojeny s nevhodným užíváním. Klinická interakce se jeví v podstatě jako farmakodynamická a nesouvisí s účinky na metabolismus léčiva. Stejně jako u jakéhokoli opiátu se při současném užívání buprenorfinu s jinými sedativy, jako jsou benzodiazepiny, doporučuje postupovat opatrně, protože po současném užívání byly hlášeny fatální případy. Současné užívání s intravenózním buprenorfinem pravděpodobně zvyšuje riziko.

■ Důkazy:

In vitro: K posouzení lékového metabolismu byly použity tři mikrosomální preparáty z lidských jater. Kilicarslan a kol. (2000) neudávali žádné významné účinky na metabolismus buprenorfinu či flunitrazepamu, z čehož vyplývá, že klinická interakce spočívá ve farmakodynamickém mechanismu.

In vivo: V randomizované, zaslepené studii na zvířatech, kterou provedl Borron a kol. (2002) u potkanů ze Sprague-Dawleyova kmene, snižoval flunitrazepam průměrnou letální dávku buprenorfinu z 234,6 na 38,4 mg/kg. Výzkum Megarbanea a kol. (2005) ukázal, že kinetika distribuce buprenorfinu se po podání flunitrazepamu neměnila. Tato kombinace vedla k setrvalému respiračnímu útlumu, za nepřítomnosti vlivu na farmakokinetiku, což opět svědčí pro farmakodynamický mechanismus.

Klinické: Post hoc provedená analýza 34 úmrtí souvisejících s buprenorfinem zjistila ve třech případech přítomnost flunitrazepamu.

■ Odkazy:

Borron a kol., 2002/ Kilicarslan a Sellers, 2000/ Pirnay a kol., 2004/ Megarbane a kol., 2005

FLUNITRAZEPAM V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Ačkoliv je jen málo údajů týkajících se incidence interakcí mezi flunitrazepamem a metadonem, oba léky závisejí ve svém metabolismu na stejných enzymech, lze tedy očekávat interakce. Benzodiazepiny jsou navíc považovány za rizikový faktor, pokud se užívají s jakýmkoli opiátem, vzhledem k aditivním tlumivým vlivům na CNS. Při současném podávání se proto doporučuje postupovat opatrně.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Flunitrazepam snižoval průměrnou letální dávku metadonu u potkanů z 22,5 mg/kg

na 13 mg/kg.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Borron a kol., 2002

■ **Metabolismus:**

Do moči se v intaktní podobě vylučuje méně než 0,03 % midazolamu. Lék se rychle metabolizuje na 1-hydroxymetyl-midazolam, který se konjuguje, s následným vylučováním do moči. Eliminační poločas účinného metabolitu se podobá midazolamu. Koncentrace midazolamu je 10- až 30-krát vyšší než u 1-hydroxymetyl-midazolamu. Do metabolismu midazolamu se zapojují izoenzymy CYP3A1, 2 a 4.

MIDAZOLAM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Stejně jako u jakéhokoli opiátu se při současném užívání buprenorfinu s jinými sedativy, jako jsou benzodiazepiny, doporučuje postupovat opatrně, protože po současném užívání byly hlášeny fatální případy. Současné užívání s intravenózním buprenorfinem pravděpodobně zvyšuje riziko.

■ **Důkazy:**

In vitro: In vitro byla pozorována slabá inhibice metabolismu buprenorfinu (o 26 %) midazolamem (Chang a Moody, 2005; Bomsien a kol, 2006).

In vivo: Kombinace midazolamu a buprenorfinu vedla ve skupině 40 potkanů ze Sprague-Dawleyova kmene k rychlému, hlubokému a dlouhému útlumu dechu (Gueye a kol., 2002).

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Gueye a kol., 2002/ Chang a Moody, 2005/ Bomsien a kol., 2006

MIDAZOLAM V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Benzodiazepiny jsou považovány za rizikový faktor, pokud se užívají s jakýmkoli opiátem, vzhledem k aditivním tlumivým vlivům na CNS. Při současném podávání se proto doporučuje postupovat opatrně.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

6 Triazolam

Poznámka: Na začátku 90. let 20. století byl triazolam v několika zemích dočasně stažen z trhu kvůli obavám ze závažných, většinou psychických nežádoucích účinků spojených s vysokými dávkami léčiva. Jeho užívání v nižších dávkách bylo později povoleno v mnoha zemích, ne však ve Spojeném království.

■ Metabolismus:

Triazolam a jeho metabolity se primárně vylučují do moči. Přípravek se vyznačuje krátkým průměrným plazmatickým poločasem, který se udává v rozmezí 1,5-5,5 hodiny. Vrcholových hladin se v plazmě dosahuje během 2 hodin po podání ústy. Po doporučených dávkách bývají vidět vrcholové plazmatické hladiny v rozmezí 1-6 ng/ml.

TRIAZOLAM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o farmakodynamických interakcích mezi buprenorfinem a triazolamem. Stejně jako u jakéhokoli opiátu se při současném užívání buprenorfinu s jinými sedativy, jako jsou benzodiazepiny, doporučuje postupovat opatrně, protože po současném užívání byly hlášeny fatální případy. Současné užívání s intravenózním buprenorfinem pravděpodobně zvyšuje riziko.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

TRIAZOLAM V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Benzodiazepiny jsou považovány za rizikový faktor, pokud se užívají s jakýmkoli opiátem, vzhledem k aditivním tlumivým vlivům na CNS. Při současném podávání se proto doporučuje postupovat opatrně.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Farré a jeho spolupracovníci ve dvojitě zaslepeném, kontrolovaném, randomizovaném klinickém hodnocení provedeném u subjektů na udržovací léčbě metadonem zjistili, že triazolam narušuje psychomotorickou výkonnost, působí sedaci a depresi (Farré a kol., 1998).

■ Metabolismus:

Zolpidem při své biotransformaci závisí na dostupnosti řady jaterních enzymů. Jsou to hlavně izoenzym 3A4, který odpovídá za přibližně 61 % clearance zolpidemu, 2C9 s 22-procentním podílem, 1A2 s podílem 14 % a 2D6 a 2C19 odpovídající za <3 % (von Moltke a kol., 1999).

ZOLPIDEM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Bylo prokázáno, že zolpidem in vitro potlačuje metabolismus buprenorfinu. Vzhledem k farmakologickým údajům u zolpidemu by se měli pacienti v průběhu současného užívání těchto léčiv sledovat s ohledem na potenciální nadměrný nebo protrahovaný útlum CNS a dechu. Ambulantním pacientům by se mělo doporučovat, aby se vyhýbali hazardním činnostem vyžadujícím úplnou mentální bdělost a motorickou koordinaci, dokud nebudou vědět, jak na ně tyto látky budou působit, a aby uvědomili svého lékaře, pokud u nich dojde k nadměrným nebo protrahovaným účinkům na CNS, které narušují jejich normální činnosti.

■ Důkazy:

In vitro: Zolpidem má zvláštní inhibiční potenciál vůči tvorbě nor-buprenorfinu izoenzymem CYP3A4, z čehož vyplývá snížení konverze buprenorfinu. Po preinkubaci se inhibiční potenciál zvyšoval, což silně nasvědčuje metabolicky aktivované složce inhibice (Bomsien a kol., 2006)

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Bomsien a kol., 2006

ZOLPIDEM V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Bylo prokázáno, že zolpidem in vitro potlačuje metabolismus metadonu. Vzhledem k farmakologickým údajům u zolpidemu by se měli pacienti v průběhu současného užívání těchto léčiv sledovat s ohledem na potenciální nadměrný nebo protrahovaný útlum CNS a dechu. Ambulantním pacientům by se mělo doporučovat, aby se vyhýbali hazardním činnostem vyžadujícím úplnou mentální bdělost a motorickou koordinaci, dokud nebudou vědět, jak na ně tyto látky budou působit, a aby uvědomili svého lékaře, pokud u nich dojde k nadměrným nebo protrahovaným účinkům na CNS, které narušují jejich normální činnosti.

■ Důkazy:

In vitro: Zolpidem potlačuje metabolismus metadonu. Podle některých zolpidem pravděpodobně zvyšuje jeho AUC (Bomsien a Skopp, 2007)

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Bomsien a Skopp, 2007

Odkazy

- Aswath ML, Ajjan M, Culclasure T. Methadone-induced bradycardia. *J Emerg Med*, 2005;29(1):73–5.
- Bleich A, Gelkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: characteristics and a pharmacotherapeutic approach. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2002;39(2):104–12.
- Bomsien S, Aderjan R, Mattern R, Skopp G. Effect of psychotropic medication on the in vitro metabolism of buprenorphine in human cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006;62(8):639–43.
- Bomsien S, Skopp G. An in vitro approach to potential methadone metabolic-inhibition interactions. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007;63(9):821–7.
- Borron SW, Monier C, Risede P, Baud FJ. Flunitrazepam variably alters morphine, buprenorphine, and methadone lethality in the rat. *Hum Exp Toxicol*, 2002;21(11):599–605.
- Chang Y, Moody DE. Effect of benzodiazepines on the metabolism of buprenorphine in human liver microsomes. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005;60(12):875–81.
- Farré M, Terán MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998;140(4):486–95.
- Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol*, 1999;47(4):403–12.
- Gueye PN, Borron SW, Riščde P, Monier C, Buneaux F, Debray M, Baud FJ. Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. *Toxicol Sci*, 2002;65(1):107–14.
- Iribarne C, Dréano Y, Bardou LG, Ménez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology*, 1997;117(1):13–23.
- Kilicarslan T, Sellers EM. Lack of interaction of buprenorphine with flunitrazepam metabolism. *Am J Psychiatry*, 2000;157(7):1164–6.
- Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol*, 2006 Jun;26(3):274–83.
- Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Pharmacodynamics of diazepam coadministered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend*, 2007;91(2–3):187–94.
- Maany I, Dhopesv V, Arndt IO, Burke W, Woody G, O'Brien CP. Increase in desipramine serum levels associated with methadone treatment. *Am J Psychiatry*, 1989;146(12):1611–3.
- Mégarbane B, Marie N, Pirnay S, Borron SW, Gueye PN, Riščde P, Monier C, Noble F, Baud FJ. Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006;212(3):256–67.
- Pirnay S, Bouchonnet S, Herve F, Libong D, Milan N, D'Athis P, Baud F, Ricordel I. Development and validation of a gas chromatography-mass spectrometry method for the simultaneous determination of buprenorphine, flunitrazepam and their metabolites in rat plasma: application to the pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2004;807(2):335–42.
- Preston KL, Griffiths RR, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther*, 1984;36(4):534–41.
- Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose. *J Forensic Sci*, 1997;42(1):155–6.
- Sellers EM, Ciraulo DA, DuPont RL, Griffiths RR, Kosten TR, Romach MK, Woody GE. Alprazolam and benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*, 1993;54 Suppl:64–75; discussion 76–7.
- Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, Xiang Duan S, Grassi JM, Venkatakrishnan K, Harmatz JS, Shader RI. Zolpidem metabolism in vitro: responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(1):89–97.

Weizman T, Gelkopf M, Melamed Y, Adelson M, Bleich A. Treatment of benzodiazepine dependence in methadone maintenance treatment patients: a comparison of two therapeutic modalities and the role of psychiatric comorbidity. *Aust N Z J Psychiatry*, 2003;37(4):458–63.

Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Middleberg RA, Flannagan LM. Alprazolam-related deaths in Palm Beach County. *Am J Forensic Med Pathol*, 2005;26(1):24–7.

JINÁ ANTIDEPRESIVA
A ANXIOLYTIKA

Přehled

JINÁ ANTIDEPRESIVA A ANXIOLYTIKA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: PŘEHLED

Buprenorfin může vstupovat do interakce s některými antidepresivy a psychotropními látkami. Při předepisování buprenorfinu současně s jinými sedativy se doporučuje postupovat opatrně, vzhledem k aditivním působení s buprenorfinem. Mohou zvyšovat riziko útlumu dechu, komatu a úmrtí. Pacienti by se měli upozornit na nebezpečí nevhodné kombinace buprenorfinu s látkami tlumícím CNS, zejména těmi, které se aplikují injekčně.

Nebyla publikována žádná hlášení o podezření na serotoninovou toxicitu při užívání IMAO v kombinaci s buprenorfinem. Stejně jako jiné opiáty odvozené od morfinu, ani buprenorfin zřejmě nepůsobí žádnou inhibici zpětného vychytávání serotoninu.

JINÁ ANTIDEPRESIVA A ANXIOLYTIKA V KOMBINACI S METADONEM: PŘEHLED

Podle studií metadon vstupuje do interakce s některými antidepresivy a psychotropními látkami. Při předepisování metadonu současně s jinými sedativy se doporučuje postupovat opatrně, vzhledem k aditivním působení s metadonem. Mohou zvyšovat riziko útlumu dechu, komatu a úmrtí. Pacienti by se měli upozorňovat na nebezpečí nevhodné kombinace buprenorfinu s látkami tlumícím CNS, zejména těmi, které se aplikují injekčně.

Důležitá poznámka: Byla hlášena podezření na serotoninovou toxicitu vedoucí k úmrtí při užívání IMAO v kombinaci s metadonem. Považuje se za následek inhibičního vlivu metadonu na zpětné vychytávání serotoninu, což vede k dalšímu zvýšení serotoninu v synapsích (Gillman a kol., 2005). Serotoninová toxicita je charakterizována myoklonem, klonem, hyperreflexií, třesem, horečkou, pocením, tachykardií, zrychlených dýcháním, neklidem a zmateností.

Shrnutí

JINÁ ANTIDEPRESIVA A ANXIOLYTIKA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: SHRUTÍ

1. **Amitriptylin:** může způsobovat další útlum dechu, pokud se podává současně s buprenorfinem.
2. **Desipramin:** neočekává se, že by vedl k těžkým interakcím s buprenorfinem. Nebyly pozorovány žádné klinické příznaky interakce.
3. **Fluoxetin:** při současném užívání nebyly pozorovány žádné účinky na metabolismus buprenorfinu.
4. **Fluvoxamin:** může potlačovat metabolismus buprenorfinu a vést tak ke zvýšeným hladinám buprenorfinu v séru.
5. **Paroxetin:** v době tisku žádné dostupné údaje ohledně interakcí s buprenorfinem. Může se objevit mírná inhibice metabolismu buprenorfinu.
6. **Fenobarbital:** v době tisku žádné dostupné údaje ohledně interakcí s buprenorfinem, neočekává se však, že by jakákoli interakce byla těžká.

JINÁ ANTIDEPRESIVA A ANXIOLYTIKA V KOMBINACI S METADONEM: SHRNUÍ

1. Amitriptylin: byl významně spojen s předávkováním souvisejícím s metadonem a *in vitro* prokazatelně zvyšoval expozici metadonu.
2. Desipramin: mohou se objevit zvýšené hladiny desipraminu.
3. Fluoxetin: potlačuje metabolismus metadonu a může zvyšovat jeho hladiny v séru.
4. Fluvoxamin: potlačuje metabolismus metadonu a může zvyšovat jeho hladiny v séru.
5. Paroxetin: současné podávání může zvyšovat sérové hladiny metadonu.
6. Fenobarbital: může indukovat metabolismus metadonu a snižovat jeho hladiny v séru.

1

Amitriptylin**■ Metabolismus:**

Amitriptylin se demetyluje v játrech na primární aktivní metabolit, nortriptylin, pomocí CYP3A4.

AMITRIPTYLIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Podle údajů jak buprenorfin, tak amitriptylin mírně ovlivňují psychomotorickou výkonnost, ale podle zapojených výzkumníků je interakce mezi těmito látkami mírného stupně a omezuje se hlavně na dýchání. Při současném podávání těchto dvou léků je na místě klinická opatrnost.

■ Důkazy:

In vitro: Akutní podání buprenorfinu za podmínek sub-chronického užívání amitriptylinu vedlo k významnému prohloubení dechového útlumu (Saarialho-Kere a kol., 1987).

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Saarialho-Kere a kol., 1987

AMITRIPTYLIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Bylo prokázáno, že *in vitro* inhibuje metadonový metabolismus tím, že kompetitivně blokuje enzymy CYP, což svědčí pro možnost zvýšených sérových hladin metadonu při současném podávání. Zatímco klinické údaje nejsou dostupné, podle pitevnických analýz bývá amitriptylin disproporcionálně zastoupen mezi úmrtími souvisejícími s metadonem.

■ Důkazy:

In vitro: Amitriptylin potlačuje metabolismus metadonu. Podle některých amitriptylin pravděpodobně zvyšuje AUC metadonu (Bomsien a Skopp, 2007).

In vivo: V souboru 493 úmrtí souvisejících s metadonem, ke kterým došlo v roce 2003 v New Yorku v USA, bylo zjištěno, že amitriptylin významně souvisí s těmito úmrtími z předávkování.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Bomsien a Skopp, 2007/ Chan a kol., 2006

2 Desipramin**■ Metabolismus:**

Nejdůležitějším enzymem zapojeným do metabolismu desipraminu je CYP2D6, přesná metabolická dráha však není známa.

DESIPRAMIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V současnosti nejsou k dispozici žádné důkazy, které by podporovaly úlohu CYP2D6 v metabolismu buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení léčil Oliveto a kol. (1995) 21 jedinců závislých na opiátech pomocí buprenorfinu (8 mg sublingválně) s desipraminem (150 mg per os) po 12 týdnů. Při současném podávání nebyly pozorovány žádné klinické interakce.

■ Odkazy:

Oliveto a kol., 1995

DESIPRAMIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Protože jak metadon, tak desipramin výrazně závisí na enzymu CYP2D6, je možné, že existují klinicky významné interakce. Je proto vhodné pečlivě monitorovat klinickou odpověď hladiny desipraminu i metadonu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Bylo pozorováno, že současné podávání metadonu a desipraminu vede ke zvýšení hladin desipraminu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Maany a kol., 1989

3 Fluoxetin

■ Metabolismus:

Fluoxetin se primárně metabolizuje v játrech enzymem CYP2D6 na norfluoxetin a řadu neurčených metabolitů.

FLUOXETIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k enzymatickému systému CYP. K dnešnímu dni nejsou k dispozici žádné důkazy, že by se CYP2D6 podstatným způsobem zapojoval do metabolismu buprenorfinu. Neočekávají se tudíž významné farmakokinetické interakce.

■ Důkazy:

In vitro: Studie nepozorovaly žádný vliv na metabolismus buprenorfinu.

In vivo: V randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení, které uspořádal Oliveto a jeho spolupracovníci (1995), bylo buprenorfinem (8 mg s.l.) v kombinaci s desipraminem (150 mg p.o.), s amantadinem (300 mg p.o.) nebo s fluoxetinem (60 mg p.o.) po 12 týdnů léčeno 21 jedinců závislých na opiátech. Nebyly hlášeny žádné klinické interakce mezi fluoxetinem a buprenorfinem.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Iribarne a kol., 1998/ Oliveto a kol., 1995

FLUOXETIN V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Bylo prokázáno, že fluoxetin inhibuje enzymy CYP3A4 a CYP2D6 a pravděpodobně tedy narušuje metabolismus metadonu, s potenciálním zvýšením jeho sérových hladin. Zvýšené hladiny metadonu v séru jsou spojeny se zvýšeným rizikem fatálního útlumu dechu.

■ Důkazy:

In vitro: Bylo pozorováno, že fluoxetin inhibuje N-demetylaci metadonu ($K_i = 55 \mu\text{M}$)

In vivo: Bylo prokázáno, že fluoxetin zvyšuje hladiny metadonu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Eap a kol., 1997/ Iribarne, 1998

4 Fluvoxamin**■ Metabolismus:**

Přesná metabolická dráha fluvoxaminu není známa. O fluvoxaminu se ví, že inhibuje in vitro CYP3A4 a CYP2D6. Větší úlohu v metabolismu fluvoxaminu ale patrně hrají i CYP1A2 a CYP2C19. Inhibice těchto enzymů však nebyla prokázána.

FLUVOXAMIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Inhibice CYP3A4 fluvoxaminem může vést k určitým účinkům na metabolismus buprenorfinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu. Buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k enzymatickému systému CYP. Nebyly dokumentovány žádné závažné vlivy na metabolismus fluvoxaminu.

■ Důkazy:

In vitro: V klinickém hodnocení, které provedl Christensen a kol., byla pozorována inhibice dealkylace buprenorfinu, pokud byly fluvoxamin a buprenorfin podávány současně.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Christensen a kol., 2002/ Iribarne a kol., 1998

FLUVOXAMIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Bylo prokázáno, že fluvoxamin inhibuje enzymy CYP3A4 a CYP2D6 a pravděpodobně tedy narušuje metabolismus metadonu, s potenciálním zvýšením sérových hladin. Zvýšené hladiny metadonu v séru jsou spojeny se zvýšeným rizikem fatálního útlumu dechu.

■ Důkazy:

In vitro: Bylo pozorováno, že fluvoxamin inhibuje N-demetylaci metadonu ($K_i = 7 \mu\text{M}$)

In vivo: Bylo prokázáno, že fluvoxamin in vivo zvyšuje hladiny metadonu o 20-100 %.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Christensen a kol., 2002/ Eap a kol., 1997/ Iribarne, 1998

■ **Metabolismus:**

Paroxetin se primárně metabolizuje enzymem CYP2D6, ačkoliv se může zapojovat minimálně ještě jeden další enzym. Většina dávky se zřejmě oxiduje na katecholový mezistupeň, který se pak v metylačních a konjugáčních reakcích konvertuje na vysoce polární glukuronidové a sulfátové metabolity.

PAROXETIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V době tisku nejsou k dispozici žádné údaje ohledně interakcí mezi paroxetinem a buprenorfinem. Paroxetin je znám jako silný inhibitor CYP2D6 a mírný inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 a může takto ovlivňovat metabolismus buprenorfinu. Buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k enzymatickému systému CYP. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

PAROXETIN V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Paroxetin je znám jako silný inhibitor CYP2D6 a mírný inhibitor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4 a může takto ovlivňovat metabolismus metadonu. Může to vést ke zvýšení hladin metadonu v séru a ke zvýšení rizika fatálního útlumu dechu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Bylo prokázáno, že paroxetin zvyšuje hladiny metadonu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Begre a kol., 2002

6 Fenobarbital**■ Metabolismus:**

Fenobarbital se primárně metabolizuje enzymy CYP2C9 a CYP2C19, zapojuje se však také CYP3A4.

FENOBARBITAL V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Až dosud nebylo provedeno žádné klinické hodnocení zkoumající interakce mezi buprenorfinem a fenobarbitalem. Indukce enzymatického systému CYP fenobarbitalem může vést k rychlejší metabolizaci buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

FENOBARBITAL V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Paroxetin je znám jako silný induktor enzymů jaterního cytochromu P450 včetně CYP3A4 a CYP2D6, které jsou oba velmi důležité pro metabolismus metadonu. Z tohoto důvodu je možné očekávat interakce s metadonem. Pacienti by se měli pečlivě monitorovat a tam, kde je to třeba, by se měla upravovat dávka, aby se zabránilo nástupu abstinčního syndromu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U pacientů užívajících metadon a fenobarbital současně byly pozorovány snížené plazmatické hladiny metadonu.

Klinické: Při současném užívání metadonu a fenobarbitalu byly pozorovány abstinční příznaky.

■ Odkazy:

Liu a kol., 1984

■ Metabolizmus:

Fenobarbital se metabolizuje na N-desmetylsertralin primárně enzymy CYP2D6 a CYP3A4.

SERTRALIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje, které by popisovaly interakce mezi sertralinem a buprenorfinem. Buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k CYP3A4 a chybí důkazy svědčící pro zapojení CYP2D6 do jeho metabolismu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

SERTRALIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Současné podávání sertralinu pravděpodobně ovlivňuje metabolismus metadonu. Inhibice CYP3A4 a CYP2D6 navozená sertralinem může vést k mírnému nárůstu hladin metadonu v séru. Není známo, zda by tyto zvýšené hladiny stačily k vyvolání klinicky významných účinků.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U sertralinu se prokázalo, že in vivo zvyšuje hladiny metadonu v průběhu časných stádií léčby.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Hamilton a kol., 2000

Odkazy

- Begré S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Golay KP, Kosel M, Baumann P, Eap CB. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*, 2002;22(2):211–5.
- Bomsien S, Skopp G. An in vitro approach to potential methadone metabolic-inhibition interactions. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007;63(9):821–7.
- Chan GM, Stajic M, Marker EK, Hoffman RS, Nelson LS. Testing positive for methadone and either a tricyclic antidepressant or a benzodiazepine is associated with an accidental overdose death: analysis of medical examiner data. *Acad Emerg Med*, 2006;13(5):543–7.
- Christensen M, Tybring G, Mihara K, Yasui-Furokori N, Carrillo JA, Ramos SI, Andersson K, Dahl ML, Bertilsson L. Low daily 10-mg and 20-mg doses of fluvoxamine inhibit the metabolism of both caffeine (cytochrome P4501A2) and omeprazole (cytochrome P4502C19). *Clin Pharmacol Ther*, 2002;71(3):141–52.
- Eap CB, Bertschy G, Powell K, Baumann P. Fluvoxamine and fluoxetine do not interact in the same way with the metabolism of the enantiomers of methadone. *J Clin Psychopharmacol*, 1997;17(2):113–7.
- Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*, 2005;95(4):434–41.
- Hamilton SP, Nunes EV, Janal M, Weber L. The effect of sertraline on methadone plasma levels in methadone-maintenance patients. *Am J Addict*, 2000;9(1):63–9.
- Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998;12(2):194–9.
- Liu SJ, Wang RI. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*, 1984;141(10):1287–8.
- Maany I, Dhopes V, Arndt IO, Burke W, Woody G, O'Brien CP. Increase in desipramine serum levels associated with methadone treatment. *Am J Psychiatry*, 1989;146(12):1611–3.
- Oliveto A, Kosten TR, Schottenfeld R, Falcioni J, Ziedonis D. Desipramine, amantadine, or fluoxetine in buprenorphine-maintained cocaine users. *J Subst Abuse Treat*, 1995;12(6):423–8.
- Saarialho-Kere U, Mattila MJ, Paloheimo M, Seppala T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of buprenorphine. *Eur J Clin Pharmacol*, 1987;33(2):139–6.

ANTIKONVULZIVA

Přehled

ANTIKONVULZIVA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: PŘEHLED

Nebyly pozorovány žádné klinické interakce, pokud se buprenorfin užíval v kombinaci s antikonvulzivy.

ANTIKONVULZIVA V KOMBINACI S METADONEM: PŘEHLED

O některých antikonvulzivech je známo, že indukují enzymatickou aktivitu CYP a takto mohou snižovat sérové hladiny metadonu. Pacienti by se měli sledovat s ohledem na známky abstinčního syndromu a dávka by se měla odpovídajícím způsobem upravovat.

Shrnutí

ANTIKONVULZIVA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: SHRNUTÍ

1. **Karbamazepin:** Při současném podávání karbamazepinu a buprenorfinu v klinických hodnoceních nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody.
2. **Fenytoin:** Metabolizován odlišnými jaterními enzymy než buprenorfin. Při současném podávání byly hlášeny nežádoucí účinky.

ANTIKONVULZIVA V KOMBINACI S METADONEM: SHRNUTÍ

1. **Karbamazepin:** vzhledem k indukci CYP3A4 může snižovat plazmatické hladiny metadonu.
2. **Fenytoin:** mohou být pozorovány rychlé poklesy v plazmatických hladinách metadonu a abstinční příznaky.

1 Karbamazepin**■ Metabolismus:**

Karbamazepin se primárně metabolizuje na karbamazepin-10,11-epoxid pomocí izoenzymu CYP3A4, přičemž menší roli hraje izoenzym CYP2C8.

KARBAMAZEPIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k enzymatickému systému CYP. Inhibice CYP3A4 a CYP2C8 karbamazepinem může ovlivňovat metabolismus buprenorfinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Ve svém randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení, provedeném u 26 jedinců závislých na opiátech, Seifert a kol. (2002) zjistili, že současné užívání buprenorfinu a karbamazepinu nevedlo k závažným nežádoucím příhodám. Ke stejnému závěru již dříve v kontrolovaném klinickém hodnocení zahrnujícím 27 subjektů dospěli Paetzold a kol. (2000).

■ Odkazy:

Paetzold a kol., 2000/ Seifert a kol., 2002

KARBAMAZEPIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Protože je karbamazepin znám jako induktor CYP3A4, dalo by se očekávat, že zvýší metabolismus metadonu, což může vést k abstinenčním příznakům. Pacienti by se proto měli těsně monitorovat s ohledem na výskyt abstinenčních příznaků, aby se mohla odpovídajícím způsobem provést úprava dávky.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V průběhu studií in vivo byly pozorovány snížené plazmatické hladiny metadonu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Saxon a kol., 1989

■ **Metabolismus:**

Fenytoin se zřejmě primárně metabolizuje izoenzymy CYP2C9 a CYP2C19 na aren-oxid, který se pak spontánně konvertuje na 5-p-hydroxyfenyl-5-fenylhydantoin.

FENYTOIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nic nenasvědčuje tomu, že by se izoenzymy CYP2C9 a CYP2C19 významně zapojovaly do metabolismu buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Yajnik a kol. (1992) zjistili, že v randomizovaném, dvojitě zaslepeném, kontrolovaném klinickém hodnocení udávali tři z 25 pacientů užívajících fenytoin v kombinaci s nízkou dávkou (0,2 mg) buprenorfinu jako analgetika významné nežádoucí účinky po 1 měsíci léčby.

■ **Odkazy:**

Yajnik a kol., 1992

FENYTOIN V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Fenytoin je znám jako induktor CYP3A4, je tedy možné očekávat urychlení metabolismu metadonu. To může vést ke snížení plazmatických hladin metadonu. Měly by se tudíž pečlivě monitorovat klinické známky, aby se mohla odpovídajícím způsobem provést úprava dávky k zamezení abstinenci příznakům.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Studie prokázaly rychlý pokles plazmatických hladin metadonu v průběhu časné fáze léčby kombinací fenytoinu a metadonu.

Klinické: U pacientů, kteří současně užívali metadon a fenytoin, byly pozorovány abstinenci příznaky.

■ **Odkazy:**

Tong a kol., 1981

Odkazy

- Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I, Emrich HM, Schneider U. Detoxification of poly-substance abusers with buprenorphine. Effects on affect, anxiety, and withdrawal symptoms. [Article in German]. *Nervenarzt*, 2000;71(9):722–9.
- Saxon AJ, Whittaker S, Hawker CS. Valproic acid, unlike other anticonvulsants, has no effect on methadone metabolism: two cases. *J Clin Psychiatry*, 1989;50(6):228–9.
- Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry*, 2002;35(5):159–64.
- Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, Jaffery NF, Benowitz NL. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med*, 1981;94(3):349–51.
- Yajnik S, Singh GP, Singh G, Kumar M. Phenytoin as a coanalgesic in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 1992;7(4):209–13.

LÉČBA HIV A JINÁ ANTIVIROTIKA

Přehled

LÉČBA HIV A JINÁ ANTIVIROTIKA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: PŘEHLED

Buprenorfin se jeví jako dobře snášený, pokud se užívá v kombinaci s většinou antivirotik. Nežádoucím účinkům a ztrátě účinnosti by mělo předcházet sledování pacienta a následná úprava dávky. Existují určité známky svědčící pro to, že udržovací terapie buprenorfinem může zlepšovat adherenci k léčebným režimům HAART. U buprenorfinu v kombinaci se dvěma antivirotiky – delavirdinem a ritonavirem – bylo zjištěno subklinické prodloužení QTc, nikoliv však u kombinace s efavirenzem nebo nelfinavirem.

LÉČBA HIV A JINÁ ANTIVIROTIKA V KOMBINACI S METADONEM: PŘEHLED

Je známo, že metadon vstupuje do farmakodynamické i farmakokinetické interakce s řadou léků proti HIV infekci. Současné užívání může ovlivňovat hladiny obou léčiv, proto je vhodné pečlivě sledování pacienta, aby se zabránilo ztrátě účinnosti nebo nechtěným nežádoucím účinkům.

Shrnutí

LÉČBA HIV A JINÁ ANTIVIROTIKA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: SHRNUTÍ

1. **Abakavir:** v době tisku žádné dostupné údaje.
2. **Amantadin:** dobře snášen, pokud se užívá v kombinaci s buprenorfinem.
3. **Amprenavir:** v době tisku žádné dostupné údaje.
4. **Atazanavir:** může inhibovat metabolismus buprenorfinu a vést tak ke zvýšení koncentrací buprenorfinu v séru
5. **Delavirdin:** zvyšuje sérové koncentrace buprenorfinu. Při kombinaci s buprenorfinem pozorováno subklinické prodloužení QTc. Žádné nežádoucí klinické účinky během 7 dní současného podávání.
6. **Didanosin:** v době tisku žádné dostupné údaje.
7. **Efavirenz:** žádné významné vlivy na metabolismus jiného léčiva, na interval QTc nebo na abstinenční příznaky po současném podávání.
8. **Indinavir:** může inhibovat metabolismus buprenorfinu.
9. **Lopinavir:** u kombinace lopinavir/ritonavir nebyly zaznamenány žádné změny ve farmakokinetice buprenorfinu a žádné nežádoucí klinické účinky.
10. **Nelfinavir:** podle nedávných údajů po současném podávání není interval QTc nijak významně ovlivněn.
11. **Nevirapin:** znám jako induktor aktivity jaterních enzymů, nebyl však proveden žádný výzkum týkající se současného podávání s buprenorfinem.
12. **Pegylovaný interferon alfa 2b:** v době tisku žádné dostupné údaje.
13. **Ritonavir:** způsobuje zvýšení sérových koncentrací buprenorfinu, tyto však nejsou doprovázeny klinicky významnými změnami. U kombinace s buprenorfinem bylo pozorováno subklinické prodloužení QTc.
14. **Sakvinavir:** může inhibovat metabolismus buprenorfinu a vést tak ke zvýšení koncentrací buprenorfinu v séru.

15. **Stavudin:** znám jako inhibitor aktivity CYP3A4, nebyl však proveden žádný výzkum týkající se účinků současného podávání s buprenorfinem.
16. **Tenofovir:** v době tisku žádné dostupné údaje.
17. **Zidovudin:** žádné údaje týkající se účinků na metabolismus buprenorfinu. In vivo nebyly zaznamenány žádné vlivy na hladiny zidovudinu.

LÉČBA HIV A JINÁ ANTIVIROTIKA V KOMBINACI S METADONEM: SHRNUTÍ

1. **Abakavir:** může zvyšovat clearance metadonu a tím snižovat hladiny metadonu v séru.
2. **Amantadin:** jeví se jako dobře snášený u pacientů na udržovací terapii metadonem.
3. **Amprenavir:** indukuje aktivitu CYP3A4 a může způsobovat snížení sérových hladin metadonu.
4. **Atazanavir:** inhibuje metabolismus metadonu a může zvyšovat hladiny metadonu v séru.
5. **Delavirdin:** inhibuje metabolismus metadonu a může zvyšovat hladiny metadonu v séru.
6. **Didanosin:** současné užívání může vést ke snížení koncentrací didanosinu.
7. **Efavirenz:** indukuje několik enzymů CYP a může snižovat hladiny metadonu v séru.
8. **Indinavir:** inhibuje metabolismus metadonu a může zvyšovat hladiny metadonu v séru.
9. **Lopinavir:** silný induktor metabolismu metadonu. Vede k abstinenčním příznakům z odnětí opiátů, které mohou vyžadovat zvýšení dávky, pokud se lopinavir podává současně s ritonavirem a metadonem.
10. **Nelfinavir:** indukuje aktivitu CYP3A4 a snižuje plochu pod křivkou závislosti koncentrace metadonu na čase.
11. **Nevirapin:** indukuje metabolismus metadonu a může snižovat sérové hladiny metadonu.
12. **Pegylovaný interferon alfa 2b:** Při současném podávání bylo pozorováno zvýšení metadonu v plazmě. Nebylo považováno za klinicky významné.
13. **Ritonavir:** může inhibovat metabolismus metadonu a zvyšovat průnik do CNS, čímž se křivka odpovědi na koncentraci posunuje doleva.
14. **Sakvinavir:** inhibuje metabolismus metadonu a může zvyšovat hladiny metadonu v séru.
15. **Stavudin:** současné užívání může vést ke snížení biologické dostupnosti a vstřebávání stavudinu.
16. **Tenofovir:** u pacientů na udržovací terapii metadonem se jeví jako dobře snášený lék.
17. **Zidovudin:** metadon může potlačovat metabolismus zidovudinu. Zvýšené hladiny zidovudinu mohou vést k příznakům, které se podobají příznakům z odnětí metadonu. Dávky metadonu by se neměly zvyšovat, aniž by se pacient řádně vyšetřil.

1

Abakavir (ABC)**■ Metabolismus:**

Abakavir není významně metabolizován enzymatickým systémem cytochromu P450. Primární metabolická dráha je renální, kde probíhá metabolizace přes alkohol-dehydrogenázu a glukuronyl-transferázu.

ABAKAVIR (ABC) V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o interakcích mezi buprenorfinem a abakavirem.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

ABAKAVIR (ABC) V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Na klinické úrovni nemá abakavir žádné významné účinky na aktivitu enzymatického systému CYP450, bylo však prokázáno, že významně zvyšuje rychlost metadonové clearance. U současného užívání se také prokázalo, že zvyšuje clearance kreatininu. Je vhodné pečlivě sledování klinických příznaků a následná úprava dávkování k zamezení abstinenčním příznakům z odnětí metadonu a/nebo ztrátě účinnosti abakaviru.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Bylo pozorováno zrychlení clearance metadonu (23 %). Jiná studie zjistila, že současné podávání abakaviru, známého induktoru CYP3A4, amprenaviru a metadonu vedlo ke snížení hladin metadonu v plazmě. Je možné, že tento účinek byl podmíněn hlavně inhibicí CYP3A4 amprenavírem.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Bart a kol., 2001

2 Amantadin**■ Metabolismus:**

Amantadin se primárně vylučuje v nezměněné podobě do moči.

AMANTADIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Při současném užívání buprenorfinu s amantadinem nebyly pozorovány žádné klinické interakce.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Ve 12-týdenním, randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení provedeném u uživatelů kokainu (n=21) nepozoroval Oliveto a kol. (1995) žádné interakce mezi buprenorfinem a amantadinem.

■ Odkazy:

Oliveto a kol., 1995

AMANTADIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje, které by se týkaly interakcí mezi amantadinem a metadonem. Klinická pozorování neudávala žádné nežádoucí interakce při současném užívání amantadinu a metadonu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Amantadin se jeví u pacientů na udržovací terapii metadonem jako dobře snášený lék.

■ Odkazy:

Leal a kol., 1994

■ **Metabolismus:**

Proteázový inhibitor amprenavir se primárně metabolizuje izoenzymem CYP3A4.

AMPRENAVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nejsou dostupné žádné klinické údaje, které by se týkaly interakcí mezi buprenorfinem a amprenavirem. Buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k enzymatickému systému CYP. Inhibice CYP3A4 amprenavirem může ovlivňovat metabolismus buprenorfinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno strovoým efektem buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

AMPRENAVIR V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Amprenavir je znám jako induktor CYP3A4 a lze tedy očekávat, že bude urychlovat metabolismus metadonu. Pečlivé monitorování klinické odpovědi a následné úpravy dávky mohou pomoci vyhnout se abstinčním příznakům a tím nežádoucímu vysazení léčby.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Současné podávání kombinace amprenaviru a abakaviru s metadonem vedlo v jedné studii k průměrnému poklesu plazmatické koncentrace metadonu o 13 až 21 % (Hendrix a kol., 2004) a v jiné o 35 % (Bart a kol., 2001).

Klinické: Po snížení hladiny metadonu o 13 až 21 % nebyly pozorovány žádné abstinční příznaky. Zvýšení dávky nebylo nutné.

■ **Odkazy:**

Bart a kol., 2001/ Hendrix a kol., 2004

4 Atazanavir

■ Metabolismus:

Atazanavir se primárně metabolizuje enzymem cytochromu P450 CYP3A4.

ATAZANAVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Inhibice aktivity CYP3A4 atazanavirem prokazatelně snižuje in vivo metabolismus buprenorfinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ Všímněte si prosím:

U pacientů závislých na opiátech se po podání buprenorfinu v kombinaci s atazanavirem a ritonavirem objevila sedace. Pokud se tyto léky podávají současně, je třeba pacienta pečlivě monitorovat a může být potřebné snížení dávky. Koncentrace atazanaviru nebývají ovlivněny.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Bylo prokázáno, že současné podávání buprenorfinu a jak atazanaviru v dávce 400 mg/den, tak atazanaviru/ritonaviru 300/100 mg/den u pacientů závislých na opiátech tlumí metabolismus buprenorfinu a zvyšuje jeho koncentraci (McCance-Katz a kol., 2006a, 2007).

Klinické: U tří z deseti pacientů užívajících buprenorfin v kombinaci s atazanavirem a ritonavirem byla pozorována sedace.

■ Odkazy:

Bruce a Altice, 2006/ McCance-Katz a kol., 2006a/ McCance-Katz a kol., 2007

ATAZANAVIR V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Atazanavir je znám jako inhibitor izoenzymů CYP3A4, CYP1A2 a CYP29C, které jsou všechny důležité pro metabolismus metadonu. Vhodné je pacienta pečlivě sledovat, protože se plazmatické koncentrace metadonu v kombinaci s atazanavirem prokazatelně zvyšují. Zvýšení plazmatického metadonu může být spojeno se zvýšeným rizikem předávkování.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U 16 pacientů užívajících současně atazanavir a metadon došlo k mírnému nárůstu hladin metadonu v plazmě.

Klinické: V přítomnosti obou léků nebyly zjištěny žádné klinicky relevantní příznaky abstinčního syndromu z odnětí opiátů ani jejich předávkování, díky tomu nebylo třeba upravovat dávku.

■ Odkazy:

Friedland a kol., 2005/ Tossonian a kol., 2007

■ **Metabolismus:**

Delavirdin je silný inhibitor systému CYP3A a může se také metabolizovat izoenzymem CYP2D6. Plazmatický poločas delavirdinu se s dávkou zvyšuje; průměrný poločas při dávce 400 mg 3x/D je 5,8 h, s rozpětím 2-11 h.

DELAVIDIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k enzymatickému systému CYP. Inhibice CYP3A4 delavirdinem může měnit metabolismus buprenorfinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Delavirdin zvyšoval plazmatické koncentrace buprenorfinu u HIV-negativních dobrovolníků, s žádnými klinicky významnými dopady a s žádnými změnami v metabolismu delavirdinu během 7 dní léčby (McCance-Katz a kol., 2006). Pokud se podával v kombinaci s buprenorfinem, vedl delavirdin ke statisticky významnému prodloužení QT, které se nejevilo jako klinicky významné (Baker a kol., 2006).

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Baker a kol., 2006/ McCance-Katz a kol., 2006b

DELAVIDIN V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Protože je metadon substrátem systému CYP3A a CYP2D6, delavirdin může zvyšovat plazmatické koncentrace metadonu. Dávkování metadonu může vyžadovat snížení, pokud se podává s delavirdinem (Informace k předpisu přípravku, 2001, Abouron Pharmaceuticals Inc).

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Nezdá se, že by metadon měnil AUC nebo Cmax delavirdinu (600 mg 2x/D) u 16 HIV-negativních dobrovolníků na udržovací léčbě metadonem (40-120 mg/d)(Booker a kol., 2001). V novější studii však byly zaznamenány významné změny AUC a Cmin, kde ze změněné farmakokinetiky opiátů po podání léčiva vyplývala zvýšená expozice a potenciální riziko opiátové toxicity při metadonu a delavirdinu v kombinaci (McCance-Katz a kol., 2006).

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

McCance-Katz a kol., 2006b

6 Didanosin**■ Metabolismus:**

Didanosin se patrně primárně metabolizuje v játrech stejnými metabolickými drahami, které se zapojují do syntézy purinových nukleotidů.

DIDANOSIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje, které by se týkaly interakcí mezi buprenorfinem a didanosinem. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

DIDANOSIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Podle studií může současné podávání didanosinu a metadonu vést ke snížení biologické dostupnosti a oddálení vstřebávání didanosinu. U pacientů užívajících léčbu metadonem mohou být vyžadovány vyšší dávky didanosinu. Nejsou žádné podklady svědčící pro to, že by byla ovlivněna dostupnost metadonu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Současné podávání didanosinu a metadonu vedlo u didanosinu ke snížení AUC o 63 % a vrcholové plazmatické koncentrace o 66 %.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Rainey a kol., 2000

■ Metabolizmus:

Za metabolizaci efavirenzu zřejmě primárně odpovídají izoenzymy CYP3A4 a CYP2D6.

EFAVIRENZ V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Protože buprenorfin se vyznačuje nízkou afinitou k CYP3A4, neočekávají se významné farmakokinetické interakce.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Při současném podávání nebyly pozorovány žádné významné účinky na metabolismus efavirenzu. U HIV-negativních dobrovolníků se po 15 dnech současného podávání buprenorfinu/naloxonu a efavirenzu snížila plocha pod křivkou závislosti koncentrace buprenorfinu na čase, neobjevily se však žádné abstinenční příznaky (McCance-Katz a kol., 2006). V jedné studii, která byla uspořádána specificky na prozkoumání vlivů na srdce, nebyly pozorovány žádné významné změny v intervalu QT (Baker a kol., 2006).

Klinické: Ačkoliv se při současném podávání s efavirenzem snížila expozice buprenorfinu, nebyly pozorovány žádné změny na stupnici objektivních abstinenčních příznaků z odnětí opiátů.

■ Odkazy:

Baker a kol., 2006/ McCance-Katz, 2005/ McCance-Katz a kol., 2006

EFAVIRENZ V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Je známo, že efavirenz indukuje enzymy cytochromu P450, zejména CYP3A4. Je možné očekávat snížení plazmatických hladin metadonu, protože efavirenz podněcuje metabolizaci metadonu přes CYP3A4. Řada studií zmiňuje potřebu zvýšení dávky metadonu při současném podávání. Vhodné je monitorování klinických projevů a následná úprava dávky, kvůli snížení pravděpodobnosti nástupu abstinenčního syndromu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Současné podávání efavirenzu a metadonu u 11 pacientů s HIV vedlo ke snížení hladin metadonu o 48 %. K vyvážení tohoto účinku bylo potřeba dávku metadonu zvýšit o 22 %. Podobně 61 % z 18 pacientů vyžadovalo zvýšení dávky při současném podávání efavirenzu a metadonu: v tomto případě se dávka měnila průměrně o 7,5 mg. Další studie udržovací léčby metadonem a kombinované terapie efavirenzem a didanosinem zjistila snížení koncentrace metadonu o 55 % a dávku metadonu bylo třeba zvýšit průměrně o 52 %.

Klinické: Při současném podávání metadonu a efavirenzu byl pozorován relaps užívání heroínu.

■ Odkazy:

Clarke a kol., 2001a/ McCance-Katz a kol., 2002/ Tossonian a kol., 2007

■ Metabolizmus:

Hlavním enzymem, který metabolizuje indinavir, je enzym jaterního cytochromu P450, CYP3A4.

INDINAVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Bylo prokázáno, že inhibice CYP3A4 indinavirem tlumí metabolizmus buprenorfinu a to může zvyšovat jeho plazmatické koncentrace. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: Byl použit panel 13 lidských jaterních mikrosomů k posouzení metabolických interakcí mezi indinavirem a buprenorfinem. Studie prokázala, že současné podávání vede k inhibici metabolizmu buprenorfinu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Írbarne a kol., 1998

INDINAVIR V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Lze očekávat, že inhibice enzymu CYP3A4 indinavirem sníží metabolizaci metadonu. Zvýšené koncentrace metadonu navozené tímto pochodem mohou přinášet riziko předávkování.

■ Důkazy:

In vitro: Studie prokázaly, že indinavir inhibuje N-demetylaci (K_i 3 μM).

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Írbarne a kol., 1998

■ Metabolismus:

Lopinavir prochází extenzivním a rychlým metabolismem prvního průchodu, přes CYP3A4. Bylo prokázáno, že lopinavir inhibuje in vitro CYP3A a CYP2D6.

LOPINAVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

V praxi se lopinavir obvykle předepisuje spolu s ritonavirem. Tato kombinace je spojena s inhibicí CYP3A, mírnou indukcí aktivity CYP1A2 a CYP2C9 a silnou indukcí aktivity CYP2C19. Jelikož buprenorfin se metabolizuje převážně izoenzymem CYP3A4, je pravděpodobný nárůst buprenorfinu v plazmě. Kombinace nicméně indukuje také glukuronidaci buprenorfinu, alternativní dráhu clearance buprenorfinu, která potenciálně vyvažuje dopady snížené aktivity CYP3A.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Při současném podávání lopinaviru/ritonaviru s buprenorfinem nebyla farmakokinetika buprenorfinu změněna, ačkoliv buprenorfin zvyšoval koncentrace lopinaviru (McCance-Katz a kol., 2006c).

Klinické: Při současném podávání lopinaviru/ritonaviru s bupropionem/naloxonem nebyly pozorovány žádné klinicky významné kognitivní účinky, toxické účinky, abstinenční příznaky či jiné nežádoucí účinky (McCance-Katz a kol., 2006c).

■ Odkazy:

McCance-Katz a kol., 2006c

LOPINAVIR V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Lopinavir je silný induktor metabolismu metadonu. Lopinavir se obvykle předepisuje s ritonavirem. Tato kombinace je spojena s mírnou indukcí aktivity CYP1A2 a CYP2C9 a se silnou indukcí aktivity CYP2C19 – poslední dva enzymy jsou potřebné pro metabolizaci metadonu. Protože tato kombinace současně inhibuje CYP3A, čistý vliv na farmakokinetiku metadonu je obtížné předvídat. Podle klinických údajů může být zapotřebí opatrnosti, pokud se ukončuje léčba kombinací lopinaviru a ritonaviru, vzhledem k možným elevacím hladin metadonu v plazmě.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Studie kombinace s lopinavirem/ritonavirem prokazují významné snížení plochy pod křivkou závislosti koncentrace metadonu na čase (McCance-Katz a kol., 2003) až o 36 % (Clarke a kol., 2002), jakož i významné snížení C_{max} a C_{min} metadonu (McCance-Katz a kol., 2003).

Klinické: Abstinenční příznaky vedly ve studii kombinace s lopinavirem/ritonavirem ke zvyšování dávky metadonu (McCance-Katz a kol., 2003), jiným se však nepodařilo prokázat abstinenční příznaky nebo potřebu změny dávkování (Clarke a kol., 2002; Stevens a kol., 2003; Tossonian a kol., 2007). Vysazení lopinaviru/ritonaviru u jednoho pacienta vedlo k akutním Tdp, které ustoupily po nahrazení metadonu morfinem (Luthi a kol., 2007). Podle autorů mohlo vysazení ART zvýšit biologickou dostupnost metadonu, která vzhledem k přítomnosti dalších rizikových faktorů indukovala Tdp.

■ **Odkazy:**

Clarke a kol., 2002/ McCance-Katz a kol., 2003/ Stevens a kol., 2003/ Tossonian a kol., 2007/ Luthi a kol., 2007

■ **Metabolizmus:**

Do metabolismu nelfinaviru se zapojuje více enzymů cytochromu P450, včetně CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 a CYP2D6.

NELFINAVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nelfinavir je znám jako induktor aktivity CYP3A4. Současné podávání by tedy mohlo urychlit metabolismus buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Ačkoliv byly pozorovány nevýznamné tendence ke snížení metabolismu buprenorfinu na norbuprenorfin, nelfinavir zřejmě sám o sobě koncentrace buprenorfinu nijak neovlivňuje (McCance-Katz a kol., 2006). Může to být podmíněno současnými protichůdnými účinky na jiné farmakokinetické dráhy. V jedné studii, uspořádané specificky k prozkoumání kardiálních účinků, nebyla pozorována žádná významná změna intervalu QT (Baker a kol., 2006).

Klinické: Během 5 dní podávání nelfinaviru HIV-negativním dobrovolníkům nebyly zaznamenány žádné nežádoucí klinické účinky.

■ **Odkazy:**

Baker a kol., 2006/ McCance-Katz a kol., 2006c

NELFINAVIR V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

O nelfinaviru je známo, že indukuje aktivitu CYP3A4, lze tedy očekávat, že urychluje metabolismus metadonu. Je vhodné pečlivě monitorovat stav a upravovat dávky, aby se zamezilo možným abstinčním příznakům.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Při současném podávání metadonu a nelfinaviru bylo pozorováno snížení plochy pod křivkou závislosti koncentrace metadonu na čase o 43–51 % (Hsyu a kol., 2006) a snížení plazmatických hladin metadonu (McCance-Katz a kol., 2004). Nebyl zaznamenán žádný vliv na koncentrace nelfinaviru.

Klinické: Během 8 dní podávání nebyly zaznamenány žádné abstinční příznaky a dávku nebylo nutné měnit.

■ **Odkazy:**

McCance-Katz a kol., 2000/ McCance-Katz a kol., 2004/ Hsyu a kol., 2006

11 Nevirapin**■ Metabolismus:**

Nevirapin se primárně metabolizuje v játrech enzymy cytochromu P450 CYP3A4 a CYP2B6.

NEVIRAPIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se interakcí mezi buprenorfinem a nevirapinem. U nevirapinu se prokázalo, že indukuje aktivitu CYP3A4, současné podávání proto může potencovat metabolismus buprenorfinu. Pacienti by se tedy měli monitorovat s ohledem na abstinenci příznaky.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

NEVIRAPIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

U nevirapinu se ukázalo, že indukuje aktivitu CYP3A4, současné podávání proto prokazatelně snižuje plazmatické koncentrace metadonu. Pacienti by se měli přísně monitorovat s ohledem na abstinenci příznaky a dávka by se měla odpovídajícím způsobem zvyšovat.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Ve třech studiích bylo po současném podávání nevirapinu (200–400 mg) s metadonem pozorováno snížení hladin metadonu průměrně o 36–63,3 %, s průměrným poklesem vrcholové koncentrace metadonu o 55,2 % a maximálním poklesem o 70 %.

Klinické: U pacientů užívajících současně nevirapin a metadon byly pozorovány abstinenci příznaky. V jednom klinickém hodnocení nastoupil abstinenci syndrom u 90 % pacientů. 70–86 % pacientů vyžadovalo zvýšení dávky. Průměrné zvýšení dávky hlášené v jednom klinickém hodnocení bylo o 15 %, v dalším klinickém hodnocení se dávka zvyšovala průměrně o 20 mg/den.

■ Odkazy:

Altice a kol., 1999/ Clarke a kol., 2001b/ Stocker a kol., 2004/ Arroyo a kol., 2007/ Tossonian a kol., 2007

■ **Metabolizmus:**

Vysoká dávka interferonu alfa 2b zasahuje do metabolismu zprostředkovaného systémem CYP různými způsoby – některé enzymy (CYP2E1) nijak neovlivňuje, na jiné má podstatný vliv (CYP1A2; průměrné snížení o 60 %). Pegylace interferonů může zvyšovat úlohu metabolismu v ledvinách a minimalizovat vlivy na jaterní enzymy.

PEGYLOVANÝ INTERFERON ALFA 2B V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Pegylovaný interferon alfa 2b může inhibovat celou řadu izoenzymů CYP a tím zvyšovat expozici buprenorfinu. Riziko toho, že zvýšení buprenorfinu samotného v plazmě povede k těžkému útlumu dechu, je limitováno stropovým efektem na respirační změny u buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Baker a kol., 2006/ Iribarne a kol., 1998/ McCance-Katz a kol., 2006c

PEGYLOVANÝ INTERFERON ALFA 2B V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Pegylovaný interferon alfa 2b může inhibovat řadu izoenzymů CYP a tím zvyšovat expozici metadonu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U podávání pegylovaného interferonu alfa 2b se prokázalo, že způsobuje zvýšení aktivního R-enantiomeru metadonu o 15 % i zvýšení S-metadonu a celkového metadonu (AUC a C(max)).

Klinické: Autoři uzavřeli, že pozorované plazmatické změny pravděpodobně nejsou klinicky významné.

■ **Odkazy:**

Gupta a kol., 2007

13 Ritonavir**■ Metabolismus:**

Primárním enzymem zapojeným do metabolismu ritonaviru je CYP3A4, určitou roli však může patrně hrát také CYP2D6.

RITONAVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Ritonavir indukuje několik enzymů CYP, je však silným inhibitorem CYP3A4 a bylo prokázáno, že potlačuje metabolismus buprenorfinu. Účinky na srdce, které byly pozorovány u této lékové kombinace, nejsou považovány za klinicky relevantní.

■ Všímněte si prosím:

U pacientů závislých na opiátech byla po podávání buprenorfinu v kombinaci s atazanavirem a ritonavirem pozorována sedace. Je vhodné pacienta pečlivě monitorovat, pokud se tyto léky podávají současně.

■ Důkazy:

In vitro: studie provedené na 13 mikrosomech z lidských jater zjistily inhibici metabolismu buprenorfinu po současném užívání buprenorfinu a ritonaviru.

In vivo: Pokud se ritonavir podával v kombinaci s buprenorfinem, bylo u něho prokázáno, že způsobuje mírný nárůst v expozici buprenorfinu (McCance-Katz a kol., 2006) a statisticky významné prodloužení QT, které není považováno za klinicky relevantní (Baker a kol., 2006). Kombinace atazanaviru (300 mg) a ritonaviru (100 mg) na pět dní významně zvyšovala koncentrace buprenorfinu a norbuprenorfinu (McCance-Katz a kol., 2007)

Klinické: Zvýšená expozice buprenorfinu při současném podávání buprenorfinu s ritonavirem nebyla spojena s žádnými klinickými změnami (McCance-Katz a kol., 2006).

■ Odkazy:

Baker a kol., 2006/ Iribarne a kol., 1998/ McCance-Katz a kol., 2006c/ McCance-Katz a kol., 2007

RITONAVIR V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Ritonavir je silný inhibitor CYP3A4, současně ale také indukuje několik dalších enzymů CYP. Interakce mezi léky je tedy obtížné předvídat. Lékaři, kteří podávají současně ritonavir, by měli pacienti pečlivě monitorovat, protože plazmatické koncentrace metadonu mohou kolísat.

■ Důkazy:

In vitro: Bylo pozorováno, že ritonavir kompetitivně inhibuje metabolismus metadonu.

In vivo: Nebylo zjištěno, že by podávání ritonaviru samotného mělo významný vliv na plazmatické koncentrace metadonu. Vysazení ritonaviru kombinovaného s lopinavirem bylo

u jednoho pacienta na udržovací terapii metadonem spojeno s Tdp, možná kvůli následnému zvýšení plazmatických hladin metadonu.

Klinické: U jednoho pacienta na udržovací léčbě metadonem, který užil ritonavir, sakvinavir a stavudin, se objevily abstinenční příznaky.

■ **Odkazy:**

Hsu A a kol., 1998/ Geletko a Erickson., 2000/ McCance-Katz a kol., 2003/ McCance-Katz a kol., 2005/ Luthi a kol., 2007

14 Sakvinavir**■ Metabolismus:**

CYP3A4 odpovídá za 90 % jaterního metabolismu sakvinaviru.

SAKVINAVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

U inhibice aktivity CYP3A4 se prokázalo, že *in vitro* tlumí metabolismus buprenorfinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: Iribarne a kol. ve studii 13 mikrosomů z lidských jater (1998) prokázali, že současné podávání buprenorfinu a sakvinaviru redukuje metabolismus buprenorfinu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Iribarne a kol., 1998

SAKVINAVIR V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Sakvinavir je znám jako inhibitor aktivity CYP3A4 a *in vitro* byla pozorována inhibice metabolismu metadonu.

■ Důkazy:

In vitro: Byla pozorována inhibice metabolismu metadonu (15 μ M).

In vivo: Bylo pozorováno snížení nevázaného metadonu (Shelton a kol., 2004) a plochy pod křivkou (Gerber a kol., 2001) během dvou týdnů podávání sakvinaviru a ritonaviru u HIV negativních, respektive HIV pozitivních pacientů.

Klinické: Nebyly zaznamenány žádné abstinenční příznaky a nebylo třeba upravovat dávku, i když došlo ke zmenšení plochy pod křivkou metadonu po dvou týdnech léčby sakvinavírem a ritonavírem u HIV-negativních (Shelton a kol., 2004) nebo HIV-pozitivních (Gerber a kol., 2001) pacientů.

■ Odkazy:

Iribarne a kol., 1998/ Shelton a kol., 2004/ Gerber a kol., 2001

■ **Metabolizmus:**

Do metabolismu stavudinu se zapojuje několik enzymů cytochromu P450, včetně CYP3A4.

STAVUDIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

O stavudinu je známo, že inhibuje aktivitu CYP3A4. Nejsou žádná klinická data, která by zkoumala, zda dochází k interakcím mezi buprenorfinem a stavudinem. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

STAVUDIN V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Studie prokázaly, že současné podávání stavudinu a metadonu může vést ke snížení biologické dostupnosti a oddálení vstřebávání stavudinu. U pacientů užívajících metadon tedy mohou být potřebné vyšší dávky stavudinu. Není žádný důkaz, který by svědčil pro ovlivnění dostupnosti metadonu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Podávání metadonu a stavudinu vedlo k poklesu vrcholové koncentrace stavudinu o 44 %. AUC stavudinu se také snížila, a to o 25 %.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Rainey a kol., 2000

16 Tenofovir**■ Metabolismus:**

Podle studií in vitro není ani tenofovir disoproxil (DP), ani tenofovir substrátem enzymů CYP450. Tenofovir se vylučuje kombinací glomerulární filtrace a aktivní tubulární sekrece. Může docházet k soutěžení o eliminaci s jinými sloučeninami, které se také vylučují ledvinami.

TENOFOVIR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nejsou k dispozici žádné informace, které by svědčily pro to, že tenofovir DP může vstupovat do klinicky významné interakce s buprenorfinem.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

TENOFOVIR V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nejsou k dispozici žádné informace, které by svědčily pro to, že tenofovir DP může vstupovat do klinicky významné interakce s metadonem.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: U 14 pacientů léčených tenofovirem DP a metadonem nebyla patrná žádná změna v metabolismu metadonu ani v účincích opiátů.

■ Odkazy:

Smith a kol., 2004

17 Zidovudin (AZT)

■ Metabolismus:

Metabolismus zidovudinu zahrnuje několik drah, přičemž enzymatický systém cytochromu P450 zřejmě hraje menší roli. Zidovudin se primárně metabolizuje na inaktivní glukuronidovou formu, GAZT, přes enzymy uridin-5'-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT).

ZIDOVDIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Studie in vivo prokázala, že buprenorfin nijak neovlivňuje hladiny zidovudinu. Nebyla provedena žádná studie zkoumající, zda je metabolismus buprenorfinu ovlivněn současným užíváním zidovudinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Farmakokinetika orálního AZT byla posuzována u 52 subjektů závislých na opiátech, které užívaly farmakologickou terapii opiátové závislosti (l-alfa-acetylmetadol (LAAM), buprenorfin nebo naltrexon), a u 17 kontrol bez léčby opiáty. Při současném podávání s buprenorfinem nebyly pozorována žádná vlivy na hladiny zidovudinu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

McCance a kol., 2001

ZIDOVDIN V KOMBINACI S METADONEM

■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:

Bylo prokázáno, že metadon inhibuje tvorbu GAZT, pravděpodobně inhibicí UGT. Mohlo by to vést ke zvýšení hladin AZT v plazmě a mohou být potřebné úpravy dávky. AZT zřejmě nemá žádný vliv na metabolismus metadonu, ačkoliv některá pozorování hlásila pacienty, kteří trpěli příznaky odpovídajícími abstinenčnímu syndromu z odnětí opiátů. Tyto příznaky ale mohou být podmíněny zvýšenými hladinami AZT. Před zvyšováním dávky metadonu je proto vhodné postupovat opatrně, protože by to mohlo exacerbovat toxicitu AZT.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U současného podávání metadonu a AZT bylo prokázáno, že vede ke zvýšeným hladinám AZT v plazmě (AUC) a ke snížení jeho clearance.

Klinické: Byli pozorováni pacienti, kteří trpí abstinenčními příznaky po současném podávání metadonu a AZT.

■ Odkazy:

McCance-Katz a kol., 1998/ Schwartz a kol., 1992

Odkazy

- Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS*, 1999;13(8):957–62.
- Arroyo E, Valenzuela B, Portilla J, Climent-Grana E, Pérez-Ruixo JJ, Merino E. Pharmacokinetics of methadone in human-immunodeficiency-virus-infected patients receiving nevirapine once daily. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007;63(7):669–75.
- Baker JR, Best AM, Pade PA, McCance-Katz EF. Effect of buprenorphine and antiretroviral agents on the QT interval in opioid-dependent patients. *Ann Pharmacother*, 2006;40(3):392–6.
- Bart PA, Rizzardi PG, Gallant S, Golay KP, Baumann P, Pantaleo G, Eap CB. Methadone blood concentrations are decreased by the administration of abacavir plus amprenavir. *Ther Drug Monit*, 2001;23(5):553–5.
- Bruce RD, Altice FL. Three case reports of a clinical pharmacokinetic interaction with buprenorphine and atazanavir plus ritonavir. *AIDS*, 2006 21;20(5):783–4.
- Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol*, 2001(a);51(3):213–7.
- Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis*, 2001(b);33(9):1595–7.
- Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry M, Back DJ. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*, 2002;34(8):1143–5.
- Friedland G, Andrews L, Schreiberman T, Agarwala S, Daley L, Child M, Shi J, Wang Y, O'Mara E. Lack of an effect of atazanavir on steady-state pharmacokinetics of methadone in patients chronically treated for opiate addiction. *AIDS*, 2005;19(15):1635–41.
- Geletko SM, Erickson AD. Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy*, 2000;20(1):93–4.
- Gerber JG, Rosenkranz S, Segal Y, Aberg J, D'Amico R, Mildvan D, Gulick R, Hughes V, Flexner C, Aweeka F, Hsu A, Gal J; ACTG 401 Study Team. Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001;27(2):153–60.
- Gupta SK, Sellers E, Somoza E, Angles L, Kolz K, Cutler DL. The effect of multiple doses of peginterferon alfa-2b on the steady-state pharmacokinetics of methadone in patients with chronic hepatitis C undergoing methadone maintenance therapy. *J Clin Pharmacol*, 2007;47(5):604–12.
- Hendrix CW, Wakeford J, Wire MB, Lou Y, Bigelow GE, Martinez E, Christopher J, Fuchs EJ, Snidow JW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone enantiomers after coadministration with amprenavir in opioid-dependent subjects. *Pharmacotherapy*, 2004;24(9):1110–21.
- Hsu A, Granneman GR, Bertz RJ. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet*, 1998;35(4):275–91.
- Hsyu PH, Lillibridge J, Daniels E, Kerr BM. Pharmacokinetic interaction of nelfinavir and methadone in intravenous drug users. *Biopharm Drug Dispos*, 2006;27(2):61–8.
- Iribarne C, Berthou F, Carlhant D, Dréano Y, Picart D, Lohezic F, Riche C. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Dispos*, 1998;26(3):257–60.
- Leal J, Ziedonis D, Kosten T. Antisocial personality disorder as a prognostic factor for pharmacotherapy of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 1994;35(1):31–5.
- Lüthi B, Huttner A, Speck RF, Mueller NJ. Methadone-induced Torsade de Pointes after stopping lopinavir-ritonavir. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007;26(5):367–9.

- McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998;18(5):435–43.
- McCance-Katz EF, Farber S, Selwyn PA, O'Connor A. Decrease in methadone levels with nelfinavir mesylate. *Am J Psychiatry*, 2000;157(3):481.
- McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Kosten TR, Jatlow P. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict*, 2001;10(4):296–307.
- McCance-Katz EF, Gourevitch MN, Arnsten J, Sarlo J, Rainey P, Jatlow P. Modified directly observed therapy (MDOT) for injection drug users with HIV disease. *Am J Addict*, 2002;11(4):271–8.
- McCance-Katz EF, Moody D E, Morse G D, Ma Q, DiFrancesco R, Pade P, Rainey P M. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alc Dep*, 2007;91269–78.
- McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis*, 2003;37(4):476–82.
- McCance-Katz EF, Rainey PM, Smith P, Morse G, Friedland G, Gourevitch M, Jatlow P. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interaction between methadone, LAAM, and nelfinavir. *Am J Addict*, 2004;13(2):163–80.
- McCance-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. *Clin Infect Dis*, 2005;41 Suppl 1:S89–95.
- McCance-Katz E, Pade P, Morse GD, Moody DE, Rainey PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir [oral abstract]. In: Program and abstracts of the 68th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Phoenix). Philadelphia: College on Problems of Drug Dependence, 2006(a):44.
- McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Smith P, Ogundele A, Jatlow P, Rainey PM. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. I. The nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors efavirenz and delavirdine. *Clin Infect Dis*, 2006(b);43 Suppl 4:S224–34.
- McCance-Katz EF, Moody DE, Smith PF, Morse GD, Friedland G, Pade P, Baker J, Alvanzo A, Jatlow P, Rainey PM. Interactions between buprenorphine and antiretrovirals. II. The protease inhibitors nelfinavir, lopinavir/ritonavir, and ritonavir. *Clin Infect Dis*, 2006(c);43 Suppl 4:S235–46.
- Oliveto A, Kosten TR, Schottenfeld R, Falcioni J, Ziedonis D. Desipramine, amantadine, or fluoxetine in buprenorphine-maintained cocaine users. *J Subst Abuse Treat*, 1995;12(6):423–8.
- Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, Jatlow P. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000;24(3):241–8.
- Schwartz EL, Brechbühl AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1992;5(6):619–26.
- Shelton MJ, Cloen D, DiFrancesco R, Berenson CS, Esch A, de Caprariis PJ, Palic B, Schur JL, Buggé CJ, Ljungqvist A, Espinosa O, Hewitt RG. The effects of once-daily saquinavir/minidose ritonavir on the pharmacokinetics of methadone. *J Clin Pharmacol*, 2004;44(3):293–304.
- Smith PF, Kearney BP, Liaw S, Cloen D, Bullock JM, Haas CE, Yale K, Booker BM, Berenson CS, Coakley DF, Flaherty JF. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of total, R-, and S-methadone. *Pharmacotherapy*, 2004;24(8):970–7.
- Stevens RC, Rapaport S, Maroldo-Connelly L, Patterson JB, Bertz R. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms during therapy with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003;33(5):650–1.
- Stocker H, Kruse G, Kreckel P, Herzmann C, Arastéh K, Claus J, Jessen H, Cordes C, Hintsche B, Schlote F, Schneider L, Kurowski M. Nevirapine significantly reduces the levels of racemic methadone and (R)-methadone in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004;48(11):4148–53.
- Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, Trotter B, Viljoen M, Mead A, Khara M, McLean M, Duncan F, Fraser C, DeVlaming S, Conway B. Methadone dosing strategies in HIV-infected injection drug users enrolled in a directly observed therapy program. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007;45(3):324–7.

ANTIBIOTIKA A ANTIMYKOTIKA

Přehled

ANTIBIOTIKA A ANTIMYKOTIKA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: PŘEHLED

Některá antibiotika a antimykotika silně ovlivňují aktivitu jaterních enzymů. Doporučuje se proto určitá opatrnost při podávání těchto léků v kombinaci s buprenorfinem. Problémům spojeným s abstinenčním syndromem nebo s předávkováním by mělo předcházet monitorování pacientů a následná úprava dávky.

ANTIBIOTIKA A ANTIMYKOTIKA V KOMBINACI S METADONEM: PŘEHLED

O některých antibioticích a antimykoticích je známo, že ovlivňují aktivitu metadonu. Pacienti by se měli pečlivě monitorovat a dávka by se měla odpovídajícím způsobem upravovat.

Shrnutí

ANTIBIOTIKA A ANTIMYKOTIKA V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: SHRNUÍ

1. **Ciprofloxacin:** v době tisku žádné dostupné údaje ohledně interakcí s buprenorfinem.
2. **Flukonazol:** v době tisku žádné dostupné údaje ohledně interakcí s buprenorfinem. Flukonazol je však známý silný inhibitor aktivity CYP3A4 a jako takový může vést ke zvýšení hladin buprenorfinu v séru.
3. **Ketokonazol:** může inhibovat metabolismus buprenorfinu, což vede ke zvýšení koncentrací buprenorfinu v séru.
4. **Rifabutin:** v době tisku žádné dostupné údaje ohledně interakcí s buprenorfinem.
5. **Rifampicin:** žádný výzkum týkající se současného užívání s buprenorfinem. Rifampicin je však silným inhibitorem aktivity CYP3A4.

ANTIBIOTIKA A ANTIMYKOTIKA V KOMBINACI S METADONEM: SHRNUÍ

1. **Ciprofloxacin:** inhibuje aktivitu jaterních enzymů CYP a může zvyšovat sérové hladiny metadonu.
2. **Flukonazol:** silně potlačuje metabolismus metadonu a jsou pravděpodobně zvýšené sérové hladiny metadonu.
3. **Ketokonazol:** může zvyšovat plazmatické koncentrace metadonu inhibicí jeho metabolismu.
4. **Rifabutin:** může indukovat abstinenční syndrom z odnětí opiátů.
5. **Rifampicin:** může způsobovat prudký pokles sérových hladin metadonu indukci jaterních enzymů CYP.

1 Ciprofloxacin**■ Metabolismus:**

Ciprofloxacin se primárně metabolizuje izoenzymy CYP1A2 a CYP3A4, zapojují se ale také další izoenzymy.

CIPROFLOXACIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nebyl proveden žádný výzkum ohledně současného podávání ciprofloxacinu a buprenorfinu. Buprenorfin se ale vyznačuje nízkou afinitou k CYP3A4 a není metabolizován izoenzymem CYP1A2.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

CIPROFLOXACIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Podle údajů může ciprofloxacin inhibovat aktivitu CYP3A4 a CYP1A2. Současné podávání může vést ke zvýšení plazmatických hladin metadonu a může zvyšovat riziko předávkování a fatálního útlumu dechu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: U pacienta léčeného po 6 let metadonem došlo při současném podávání ciprofloxacinu k útlumu a zmatenosti.

■ Odkazy:

Herrlin a kol., 2000

■ **Metabolismus:**

Flukonazol se primárně odstraňuje renální exkrecí, přičemž přibližně 80 % léčiva se vylučuje v nezměněné podobě.

FLUKONAZOL V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Až dosud nebyl proveden žádný výzkum ohledně lékových interakcí mezi flukonazolem a buprenorfinem. Flukonazol je však extrémně silný inhibitor CYP3A4 a lze tedy očekávat, že bude významně ovlivňovat metabolismus buprenorfinu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

FLUKONAZOL V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Je známo, že flukonazol inhibuje CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19, které jsou všechny důležité pro metabolismus metadonu. Kvůli této vysoké míře inhibice je velmi vhodné pečlivé sledování pacienta, protože koncentrace pravděpodobně stoupají a s tím souvisí riziko předávkování. Byl hlášen případ útlumu dechu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U dobrovolníků užívajících současně flukonazol a metadon docházelo ke zvýšení plazmatických hladin metadonu až o 48 %.

Klinické: U jednoho pacienta na stabilní dávce metadonu byl zaznamenán rozvoj útlumu dechu při současném podávání flukonazolu.

■ **Odkazy:**

Cobb a kol., 1998/ Tarumi a kol., 2002

3 Ketokonazol**■ Metabolismus:**

Ketokonazol se primárně vylučuje žlučí do střev.

KETOKONAZOL V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Flukonazol je silný inhibitor CYP3A4 a in vitro bylo prokázáno, že inhibuje metabolismus buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: V panelu 18 mikrosomálních preparátů z lidských jater byla po současném podávání buprenorfinu a ketokonazolu pozorována inhibice metabolismu buprenorfinu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Iribarne a kol., 1997

KETOKONAZOL V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Ketokonazol je dobře známý inhibitor CYP3A4. Při současném podávání je tedy možné očekávat snížení metabolismu metadonu. Pokud se tedy metadon a ketokonazol podávají současně, mělo by se postupovat opatrně, aby se zajistilo, že zvýšená koncentrace metadonu v plazmě nepovede k předávkování.

■ Důkazy:

In vitro: Podle studií může současné podávání ketokonazolu a metadonu vést k výrazné redukci metabolismu metadonu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Moody a kol., 1997

■ **Metabolismus:**

Rifabutin se primárně metabolizuje izoenzymem CYP3A4, ačkoliv přesná metabolická dráha není dosud známa.

RIFABUTIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Rifabutin a buprenorfin jsou slabými inhibitory CYP3A4. Současné užívání obou léčiv však nebylo zkoumáno.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

RIFABUTIN V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Rifabutin je slabým inhibitorem CYP3A4 a nic nenasvědčuje tomu, že by současné podávání rifabutinu a metadonu vedlo k významným lékovým interakcím. Byly však pozorovány určité mírné abstinenční příznaky, bylo by proto vhodné pacienta monitorovat.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V průběhu současného podávání rifabutinu a metadonu nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve vrcholové plazmatické koncentraci metadonu, v době do nástupu vrcholové koncentrace nebo v clearance.

Klinické: V jednom nezaslepeném klinickém hodnocení bezpečnosti hlásilo 75 % pacientů alespoň jeden příznak abstinenčního syndromu z odnětí opiátů po současném podávání metadonu a rifabutinu, všechny příznaky však byly mírného stupně.

■ **Odkazy:**

Brown a kol., 1996

5 Rifampicin**■ Metabolismus:**

Rifampicin se metabolizuje v průběhu enterohepatální cirkulace.

RIFAMPICIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nebyl proveden žádný výzkum zaměřený na pravděpodobnost interakcí mezi rifampicinem a buprenorfinem. Rifampicin je však znám jako silný induktor CYP3A4. Při současném podávání těchto dvou léčiv by se proto mělo postupovat opatrně.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

RIFAMPICIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Rifampicin je znám jako silný induktor řady enzymů cytochromu P450, včetně CYP3A4, CYP2B6 a CYP2C9. Při současném podávání s metadonem tedy lze očekávat intenzivnější metabolismus metadonu a možné abstinenční příznaky. Je vhodné pečlivě monitorování klinických projevů a následná úprava dávky.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Současné podávání metadonu a rifampicinu bylo spojeno s prudkým poklesem plazmatických hladin metadonu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Kreek a kol., 1976/ Rae a kol., 2001

Odkazy

- Brown LS, Sawyer RC, Li R, Cobb MN, Colborn DC, Narang PK. Lack of a pharmacologic interaction between rifabutin and methadone in HIV-infected former injecting drug users. *Drug Alcohol Depend*, 1996;43(1-2):71-7.
- Cobb MN, Desai J, Brown LS, Zannikos PN, Rainey PM. The effect of fluconazole on the clinical pharmacokinetics of methadone. *Clin Pharmacol Ther*, 1998;63(6):655-62.
- Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet*, 2000;356(9247):2069-70.
- Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Bail JP, Berthou F. Involvement of cytochrome P450 3A4 in Ndealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci*, 1997;60(22):1953-64.
- Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med*, 1976;294(20):1104-6.
- Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L-alpha-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab Dispos*, 1997;25(12):1347-53.
- Rae JM, Johnson MD, Lippman ME, Flockhart DA. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001;299(3):849-57.
- Tarumi Y, Pereira J, Watanabe S. Methadone and fluconazole: respiratory depression by drug interaction. *J Pain Symptom Manage*, 2002;23(2):148-53.

RŮZNÉ

Shrnutí

RŮZNÉ LÉKY V KOMBINACI S BUPRENORFINEM: SHRUTÍ

1. **Acylpyrin:** je možné, že současné užívání omezuje antitrombotické účinky acylpyrinu.
2. **Cimetidin:** může snižovat metabolismus buprenorfinu a vést tak ke zvýšení plazmatických hladin buprenorfinu.
3. **Dextrometorfan:** v době tisku žádné dostupné údaje.
4. **Disulfiram:** neočekává se, že by vedl k závažným interakcím s buprenorfinem. Neměl by se požívat alkohol.
5. **Lofexidin:** v době tisku žádné dostupné údaje.
6. **Nikotin:** není pravděpodobné, že by významně ovlivňoval metabolismus buprenorfinu.
7. **Nifedipin:** může inhibovat metabolismus buprenorfinu a může se objevit zvýšení jeho plazmatických koncentrací.
8. **Omeprazol:** neočekává se, že by významně ovlivnil metabolismus buprenorfinu.
9. **Kvetiapin:** v době tisku žádné dostupné údaje.
10. **Valspodar:** v době tisku žádné dostupné údaje.

RŮZNÉ LÉKY V KOMBINACI S METADONEM: SHRUTÍ

1. **Acylpyrin:** současné užívání může omezovat antitrombotické účinky acylpyrinu.
2. **Cimetidin:** může snižovat metabolismus metadonu a vést tak ke zvýšení jeho plazmatických hladin.
3. **Dextrometorfan:** studie jednoho případu dokumentuje nežádoucí reakce během současného podávání dextrometorfanu a metadonu, které po vysazení dextrometorfanu ustoupily.
4. **Disulfiram:** nebylo pozorováno, že by vstupoval do významné interakce s metadonem. Neměly by se podávat metadonové přípravky s obsahem alkoholu.
5. **Lofexidin:** u pacientů užívajících lofexidin v průběhu udržovací terapie metadonem mohou nastávat kardiovaskulární a kognitivní změny.
6. **Nikotin:** může indukovat metabolismus metadonu a snižovat sérové koncentrace metadonu.
7. **Nifedipin:** metabolismus nifedipinu může být současným podáváním metadonu potlačován.
8. **Omeprazol:** může inhibovat metabolismus metadonu a současné podávání může vést ke zvýšeným hladinám metadonu v séru.
9. **Kvetiapin:** může vyvolávat subklinický nárůst expozice metadonu.
10. **Valspodar:** může zvyšovat biologickou dostupnost metadonu.

1 Acylpyrin**■ Metabolismus:**

Acylpyrin podstupuje extenzivní metabolizaci v játrech, přičemž hlavní roli zde hraje zřejmě UGT1A6.

ACYLPYRIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

UGT1A6 zřejmě nehraje v metabolismu buprenorfinu žádnou roli. Nebyl však proveden žádný výzkum zaměřený na současné užívání acylpyrinu a buprenorfinu. Je třeba poznamenat, že u metadonu byly pozorovány farmakodynamické interakce, které omezují antitrombotickou účinnost acylpyrinu. Při předepisování acylpyrinu kvůli ischemické chorobě srdeční atp. by se proto mělo brát v úvahu užívání jakéhokoli opiátu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

ACYLPYRIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Farmakodynamické interakce mezi metadonem a acylpyrinem mohou omezovat antitrombotické účinky acylpyrinu. Při předepisování acylpyrinu kvůli ischemické chorobě srdeční atp. by se proto mělo brát v úvahu užívání opiátů.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U pacientů na udržovací terapii metadonem, kterým se podával acylpyrin jako profylaxe ischemické choroby srdeční, se projevovala nedostatečná účinnost acylpyrinu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Bigler a kol., 2001/ Malinin a kol., 2001

2

Cimetidin■ **Metabolismus:**

Cimetidin se částečně metabolizuje v játrech, většina léčiva (70 %) se však vylučuje v nezměněné podobě.

CIMETIDIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

O cimetidinu je známo, že inhibuje aktivitu CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Ačkoliv neproběhl žádný výzkum ohledně možnosti interakcí mezi cimetidinem a buprenorfinem, při jejich současném podávání lze očekávat zvýšené plazmatické koncentrace buprenorfinu v důsledku jeho sníženého metabolismu. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

CIMETIDIN V KOMBINACI S METADONEM■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

O cimetidinu je známo, že inhibuje aktivitu CYP3A4, CYP2D6 a CYP1A2. Při současném podávání s metadonem lze tedy očekávat snížení metabolizace metadonu a zvýšené plazmatické koncentrace metadonu.

■ **Důkazy:**

In vitro: Po současném podávání cimetidinu a metadonu byla pozorována inhibice metabolismu metadonu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Dawson a kol., 1984

3 **Dextrometorfan****■ Metabolismus:**

Dextrometorfan se primárně metabolizuje izoenzymem CYP2D6.

DEXTROMETORFAN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se interakcí mezi dextrometorfanem a buprenorfinem.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

DEXTROMETORFAN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Metadon je substrátem CYP2D6. Podle studie jednotlivého případu se mohou objevovat interakce mezi dextrometorfanem a metadonem.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: U jednoho pacienta, který užíval současně metadon a dextrometorfan, bylo hlášeno delirium, nadměrná spavost, zmatenost, letargie, narušené soustředění a zhoršený příjem potravy. Příznaky po vysazení dextrometofanu ustoupily (Lotrich a kol., 2005).

■ Odkazy:

Lotrich a kol., 2005

4

Disulfiram■ **Metabolismus:**

Disulfiram podstupuje pomalou metabolizaci v játrech, přičemž během 1-2 týdnů v těle zůstává 20 %.

DISULFIRAM V KOMBINACI S BUPRENORFINEM■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V nedávném klinickém hodnocení se nepodařilo zjistit žádné interakce mezi buprenorfinem a disulfiramem. Pacienti by se však měli informovat o nevhodnosti konzumace alkoholu.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Dvacet subjektů závislých na opiátech a kokainu, původně zařazených do kontrolovaného klinického hodnocení udržovací terapie buprenorfinem a pak randomizovaných k disulfiramu (250 mg denně; n=11) nebo k placebo (n=9) na 12 týdnů – nebyly pozorovány žádné příznaky lékové interakce.

■ **Odkazy:**

George a kol., 2000

DISULFIRAM V KOMBINACI S METADONEM■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Disulfiram inhibuje metabolismus alkoholu, vyplývají z toho nepříjemné nežádoucí účinky. Neměly by se proto podávat metadonové přípravky obsahující alkohol. Nejsou žádné důkazy, které by svědčily pro interakce mezi disulfiramem a většinou přípravků s metadonem.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Při současném podávání metadonu a disulfiramu nebyly patrné žádné statisticky významné vlivy na metabolismus metadonu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Tong a kol., 2005

5 Lofexidin**■ Metabolismus:**

Lofexidin se extenzivně vstřebává a vrcholové plazmatické koncentrace dosahuje za 3 hodiny po podání jednotlivé dávky. Eliminační poločas je 11 hodin, přičemž při opakovaném podávání dochází až po 4 dnech ke kumulaci. Lofexidin podstupuje extenzivní metabolizaci v játrech a vylučuje se hlavně ledvinami.

LOFEXIDIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V době tisku nejsou k dispozici žádné vhodné informace.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

LOFEXIDIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Podle literatury dostupné v době tisku nebyl mechanismus interakcí objasněn. Pacienti užívající metadon a lofexidin by se nicméně měli pečlivě sledovat s ohledem na kardiovaskulární a kognitivní změny.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: Pacienti užívající přibližně 80 mg metadonu denně a zhruba 1,6 mg lofexidinu denně měli oproti pacientům užívajícím ekvivalentní dávky metadonu samotného významně nižší systolický i diastolický krevní tlak a významně horší kognitivní funkce.

■ Odkazy:

Schroeder a kol., 2007

6

Nikotin (kouření cigaret)■ **Metabolismus:**

Nikotin je zřejmě primárně metabolizován v játrech izoenzymem CYP2A6.

NIKOTIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

V době tisku žádné dostupné údaje ohledně jakýchkoli možných interakcí mezi kouřením cigaret a léčbou buprenorfinem. Bylo prokázáno, že nikotin indukuje aktivaci enzymů CYP2A6 a CYP1A2, buprenorfin se ale ani jedním z těchto enzymů významně nemetabolizuje.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

NIKOTIN V KOMBINACI S METADONEM■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Bylo prokázáno, že kouření cigaret může indukovat CYP1A2 a vést ke snížení hladin metadonu. Pacienti by se měli informovat, že kouření cigaret může snížit účinek jejich metadonu. Může být potřebné zvýšení dávky.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U pacientů na udržovací terapii metadonem, kteří kouří cigarety, byly pozorovány snížené plazmatické koncentrace metadonu.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Yue a kol., 1995

7 Nifedipin**■ Metabolismus:**

Nifedipin se primárně metabolizuje enzymem cytochromu P450, CYP3A4.

NIFEDIPIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Bylo zjištěno, že nifedipin inhibuje metabolismus buprenorfinu. Současné užívání může vést ke zvýšení koncentrací buprenorfinu v plazmě. Riziko toho, že vysoké plazmatické hladiny buprenorfinu navodí těžký útlum dechu, je však limitováno stropovým efektem buprenorfinu.

■ Důkazy:

In vitro: Po současném podávání nifedipinu a buprenorfinu bylo na panelu 18 mikrosomálních preparátů z lidských jater pozorováno potlačení metabolismu buprenorfinu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Iribarne a kol., 1997a

NIFEDIPIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Bylo prokázáno, že současné užívání metadonu a nifedipinu vede k potlačení metabolizace nifedipinu. Vliv nifedipinu na metabolismus metadonu zatím není zhodnocen. Při současném podávání těchto léčiv je třeba postupovat opatrně.

■ Důkazy:

In vitro: Po současném podávání nifedipinu a metadonu bylo pozorováno potlačení metabolismu nifedipinu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Iribarne a kol., 1997b

■ Metabolizmus:

Za primární enzym zodpovědný za metabolizaci omeprazolu se označuje CYP2C19.

OMEPRAZOL V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

O omeprazolu je známo, že inhibuje aktivitu enzymů CYP2C19 i CYP3A4, významná inhibice metabolismu buprenorfinu ani omeprazolu však nebyla pozorována.

■ Důkazy:

In vitro: Ve třech mikrosomálních preparátech z lidských jater nebyly po současném podávání omeprazolu s buprenorfinu pozorovány žádné významné interakce.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Kilicarslan a Sellers, 2000

OMEPRAZOL V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

O omeprazolu je známo, že inhibuje aktivitu enzymů CYP2C19 i CYP3A4, lze tedy očekávat útlum metabolismu metadonu. Při současném podávání se mohou proto zvyšovat hladiny metadonu. Lze doporučit pozorné sledování klinické odpovědi, s následnou úpravou dávky.

■ Důkazy:

In vitro: Po současném podávání metadonu a omeprazolu byla pozorována inhibice metabolismu metadonu.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Foster a kol., 1999

■ Metabolizmus:

Kvetiapin se extenzivně metabolizuje v játrech, hlavně sulfoxidací enzymem cytochromu P450 CYP3A4.

KVETIAPIN V KOMBINACI S BUPRENORFINEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Farmakokinetika kvetiapinu je ovlivněna současným podáváním ketokonazolu a karbamazepinu, takže u jiných léčiv, která silně působí na aktivitu nebo expresi CYP3A4, by se dalo předpokládat, že mění expozici kvetiapinu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ Odkazy:

Grimm a kol., 2006

KVETIAPIN V KOMBINACI S METADONEM**■ Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Farmakokinetika kvetiapinu je ovlivněna současným podáváním ketokonazolu a karbamazepinu, takže u jiných léčiv, která silně působí na aktivitu nebo expresi CYP3A4, by se dalo předpokládat, že mění expozici kvetiapinu.

■ Důkazy:

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: Průměrná dávka kvetiapinu 138 mg/den, podávaná průměrně 30 dní, vedla k významnému poklesu plazmatických koncentrací R-metadonu, aktivního enantiomeru. Mezi hypotetickými substráty interakce jsou jaterní enzym CYP2D6 a/nebo P-glykoproteinový transportér.

Klinické: Personál nezaznamenal žádné známky předávkování, když došlo po současném podání s kvetiapiem ke zvýšení hladin metadonu v plazmě.

■ Odkazy:

Grimm a kol., 2006/ Uehlinger a kol., 2007

■ **Metabolizmus:**

Silná inhibice membránových a cytoplazmatických detoxikačních mechanismů v buňkách na tělesných rozhraních určených ke vstřebávání a eliminaci, kterou způsobuje Valspodar, vede k řadě farmakokinetických interakcí s jinými léčivými, jež jsou substráty P-glykoproteinu a/nebo enzymů CYP.

VALSPODAR V KOMBINACI S BUPRENORFINEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Valspodar pravděpodobně vstupuje do interakce s léky, které jsou substráty enzymů CYP, v době tisku však nejsou k dispozici žádné specifické informace o povaze takových interakcí.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: V době tisku žádné dostupné údaje.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

VALSPODAR V KOMBINACI S METADONEM

■ **Pravděpodobnost interakcí s opiáty:**

Valspodar pravděpodobně vstupuje do interakce s léky, které jsou substráty enzymů CYP.

■ **Důkazy:**

In vitro: V době tisku žádné dostupné údaje.

In vivo: U potkanů bylo prokázáno, že zvyšuje biologickou dostupnost metadonu inhibicí P-glykoproteinu. Bylo pozorováno zintenzivnění metadonem navozené analgezie.

Klinické: V době tisku žádné dostupné údaje.

■ **Odkazy:**

Ortega a kol, 2007

Odkazy

- Bigler J, Whitton J, Lampe JW, Fosdick L, Bostick RM, Potter JD. CYP2C9 and UGT1A6 genotypes modulate the protective effect of aspirin on colon adenoma risk. *Cancer Res*, 2001;61(9):3566–9.
- Dawson GW, Vestal RE. Cimetidine inhibits the in vitro N-demethylation of methadone. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1984;46(2):301–4.
- Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol*, 1999;47(4):403–12.
- George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biol Psychiatry*, 2000;47(12):1080–6.
- Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reele SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*, 2006;61(1):58–69.
- Iribarne C, Dréano Y, Bardou LG, Ménez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology*, 1997(a);117(1):13–23.
- Iribarne C, Picart D, Dreano Y, Bail JP, Berthou F. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci*, 1997(b);60(22):1953–64.
- Kilicarslan T, Sellers EM. Lack of interaction of buprenorphine with flunitrazepam metabolism. *Am J Psychiatry*, 2000;157(7):1164–6.
- Lotrich FE, Rosen J, Pollock BG. Dextromethorphan-induced delirium and possible methadone interaction. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005;3(1):17–20.
- Malinin AI, Callahan KP, Serebruany VL. Paradoxical activation of major platelet receptors in the methadone-maintained patients after single pill of aspirin. *Thromb Res*, 2001;104(4):297–9.
- Ortega I, Rodríguez M, Suarez E, Perez-Ruixo JJ, Calvo R. Modeling methadone pharmacokinetics in rats in presence of P-glycoprotein inhibitor valspodar. *Pharm Res*, 2007;24(7):1299–308.
- Schroeder JR, Schmittner J, Bleiberg J, Epstein DH, Krantz MJ, Preston KL. Hemodynamic and cognitive effects of lofexidine and methadone co-administration: a pilot study. *Pharmacotherapy*, 2007;27(8):1111–9.
- Tong TG, Benowitz NL, Kreek MJ. Methadone-disulfiram interaction during methadone maintenance. *J Clin Pharmacol*, 1980;20(8–9):506–13.
- Uehlinger C, Crettol S, Chassot P, Brocard M, Koeb L, Brawand-Amey M, Eap CB. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. *J Clin Psychopharmacol*, 2007;27(3):273–8.
- Yue, QY, Svensson, JO, Bertilsson, L & Säwe, J. Racemic methadone kinetics in relation to the debrisoquine hydroxylation polymorphism in man. Abstracts of the 1st Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, September 27–30. *Therapie*, [1995, suppl], 88.

kolektiv

**Interakce mezi léky při substituční léčbě opioidy
Zaostřeno na buprenorfin a metadon**

© Pharmacom Media

3. vydání, březen 2008

ISBN původního vydání v angličtině:

978-0-9558795-0-0

Vydal/ Úřad vlády České republiky, 2009

1. vydání v jazyce českém

Redakčně uzavřeno 20. ledna 2009 (uzávěrka českého vydání)

Design Missing-Element

Sazba Vladimír Vašek

ISBN 978-80-87041-69-7

INTERAKCE MEZI LÉKY PŘI SUBSTITUČNÍ LÉČBĚ OPIOIDY ZAOŠTŘENO NA BUPRENORFIN A METADON

■ Publikace obsahuje nejnovější dostupné informace o lékových interakcích mezi buprenorfinem, metadonem a různými běžnými současně předepisovanými léky. Současně předepisované léky jsou přehledně uspořádány do kategorií.

■ Publikace slouží pouze k informačním účelům – jejím cílem bylo přehledné shrnutí dostupných informací; vychází z přehledu publikované literatury, kterou měli tvůrci k dispozici v době vydání anglického originálu (v březnu 2008).

■ Tuto publikaci nelze užívat jako podklad pro klinické rozhodování. Před současným předepisováním jakýchkoli léčiv je třeba pokaždé nahlížet do informací přípravku od držitele registračního rozhodnutí a do příslušných klinických směrnic. Pokud informace o přípravku a jiné klinické zdroje neposkytují dostatek informací, tato publikace nemůže sloužit jako jejich náhrada.

■ Publikaci čtenářům předkládá Národní monitorovací středisko pro drogy a drogové závislosti, které je pracovištěm Úřadu vlády České republiky. Plné znění této publikace, dříve vydané publikace a informace o připravovaných publikacích najdete na webové stránce www.drogy-info.cz v sekci Publikace. Distribuci zajišťuje vydavatel.

ISBN 978-80-87041-69-7



Neprodejné