

P-glykoproteinu (dále P-gp). Nedoporučuje se proto jeho podávání společně s aprepitantem, naloxegolem, tikagrelolem, apixabanem, rivaroxabanem a ivabradinem. Inhibicí P-gp enzalutamid zdvojnásobuje hladiny talazoparibu. Pokud se tyto léky kombinují, musí se talazoparib podávat v poloviční dávce proti monoterapii. U celé řady dalších léků enzalutamid výrazně snižuje jejich účinek, s čímž se při zahajování i ukončování terapie musí počítat – indukční potenciál enzalutamidu se naplno projeví po dosažení steady state, tedy po 4 týdnech podávání, a podobně dlouho i efekt odeznívá.

Apalutamid

Apalutamid, strukturálně jen mírně odlišný od enzalutamidu, je selektivním inhibitorem androgenního receptoru, ke kterému má 7–10× vyšší afinitu než bicalutamid. Metabolizuje se oxidací prostřednictvím cytochromů CYP3A4 a 2C8 na 3× méně účinný metabolit. Při případné inhibici jednoho z těchto enzymů jej ovšem plynule nahradí druhý. Samotný apalutamid je induktorem obou těchto izoform. Dalším krokem je karboxylace na neaktivní metabolity. Apalutamid je silným induktorem CYP3A4 a CYP2C19 a slabým induktorem CYP2C8 a 2C9. Dále je považován za induktor transportních enzymů UGT, BCRP, P-gp a OATP (13). Z těchto důvodů je příčinou celé řady lékových interakcí. Nedoporučuje se jej podávat s inhibitory protonové pumpy kromě pantoprazolu, s žádými přímými perorálními antikoagulancii, tikagrelolem, aprepitantem naloxegolem či ivabradinem. U celé řady dalších léků je při společném podávání nutná opatrnost, protože snižuje jejich účinek.

Darolutamid

Darolutamid je selektivním inhibitorem androgenního receptoru. Od svých předchůdců se strukturou výrazně liší a vyznačuje se i nižším průnikem přes hematoencefalickou bariéru, a tak i nižší četností nežádoucích účinků na centrální nervový systém. V organismu je přítomný v rovnovážné formě dvou stereoizomerů a přechodové ketoformy – všechny tři molekuly jsou stejně účinné. Metabolizují se oxidací prostřednictvím cytochromu CYP3A4 a následně glukuronidací různými izoenzymy UGT. Darolutamid je substrátem P-gp (14). Opatrnosti je potřeba při podávání látek, které

silně indukují nebo inhibují jak CYP3A4, tak P-gp – podávání v kombinaci s karbamazepinem nebo fenytoinem se nedoporučuje. Vliv darolutamidu na metabolické enzymy je minimální. Darolutamid ovšem inhibuje transportní proteiny BCRP a OATP. Nedoporučuje se proto jeho podávání spolu s rosuvastatinem.

Abirateron

V trávicím traktu se abirateron acetát rychle deesterifikuje na samotnou účinnou látku abirateron. Ta je selektivním inhibitorem cytochromu CYP17, který je nezbytným článkem biosyntézy androgenů v tkáních. Vstřebávání je vysoce variabilní a variabilita ještě roste, pokud se neužívá nalačno (15). Abirateron se metabolizuje prostřednictvím sulfatázy a/nebo cytochromu CYP3A4 na dva hlavní neaktivní metabolity. Silné induktory tohoto izoenzymu tak mohou ovlivnit účinek abirateronu – kombinace s karbamazepinem se nedoporučuje. Klinický efekt současného užívání silných inhibitorů CYP3A4 je nicméně zanedbatelný. Na druhou stranu je abirateron inhibitorem cytochromů CYP1A9, 2C8 a 2D6. Cytochrom 2D6 se významně podílí na metabolismu řady léků a při jejich podávání je tak potřeba opatrnosti. Abirateron v menší míře inhibuje i další časté cytochromy – 2C9, 2C19 a 3A4. Z důvodu farmakodynamické interakce jej není možné podávat společně se spironolaktonem.

Relugolix

Jako antagonistu receptoru pro gonadotropní hormon vede relugolix k rychlému snížení hladiny testosteronu a na rozdíl od parenterálně podávaných depotních peptidových analogů nezpůsobuje flare effect. Po podání, kdy se vstřebá jen asi desetina dávky a kterému brání eflux prostřednictvím P-gp, se široce distribuuje do tkání. Metabolizuje se prostřednictvím cytochromů CYP3A4/5 a 2C8, asi pětina vstřebené dávky se vylučuje nezměněná (16). Opatrnosti je potřeba při podávání látek, které inhibují P-gp a mohou tak výrazně zvyšovat toxicitu relugolixu. Při krátkodobé léčbě takovými látkami (např. antibiotika, antitumorka) se doporučuje léčbu relugolixem přerušit, při dlouhodobé léčbě lze riziko částečně snížit podáváním v rozestupu minimálně 6 hodin. Pokud rozstup není možné dodržet (propafenon 3× denně, verapamil s prodlou-

ženým uvolňováním), kombinace se nedoporučuje. Látky, které indukují P-gp a současně indukují i CYP3A4, mohou snižovat účinek relugolixu. Z tohoto důvodu není možné kombinovat relugolix s apalutamidem, ale je možné jej kombinovat s enzalutamidem. Dále sem patří starší antikonvulziva, rifampicin a samozřejmě třezalka. Pokud je souběžné podávání nevyhnutelné, doporučuje se dávku relugolixu zdvojnásobit. Relugolix klinicky relevantním způsobem neindukuje nebo neinhibuje nejčastější metabolické nebo transportní proteiny.

Olaparib

Používá se v kombinaci s abirateronem. Z důvodu závažných interakcí jej není možné používat s enzalutamidem a apalutamidem. Olaparib se metabolizuje prostřednictvím cytochromu CYP3A4 na několik slabě aktivních metabolitů (17). Je vhodné se vyhnout souběžnému podávání silných a středně silných inhibitorů tohoto izoenzymu (např. klaritromycin, posakonazol, flukonazol), v krajním případě je možné snížit dávku olaparibu. Také je vhodné se vyhnout silným a středně silným induktorům CYP3A4 (karbamazepin, fenytoin a také i výše uvedený enzalutamid). Olaparib je inhibitorem CYP3A4 a induktorem CYP2B6. Opatrnost je potřeba především u přípravků s úzkým terapeutickým oknem. Olaparib také inhibuje většinu transportních proteinů – P-gp, BCRP, OATP, OCT, OAT a MATE.

Niraparib

Používá se v kombinaci s abirateronem. Na rozdíl od olaparibu inhibuje PARP bez ohledu na stav mutace genu BRCA a ve srovnání s ním i lépe proniká do nádorových tkání (18). Metabolizuje se prostřednictvím karboxylesterázy na neaktivní metabolit M1, který se dále konjuguje na glukuronát prostřednictvím UGT. Je sice substrátem transportních proteinů P-gp a BCRP, ale jejich inhibice/indukce jeho kinetiku neovlivňuje. Je slabým induktorem CYP1A2, opatrnost je tak nutná u substrátů tohoto enzymu s úzkým terapeutickým oknem. Slabě inhibuje transportní proteiny P-gp, BCRP, OCT a MATE.

Talazoparib

Používá se v kombinaci s enzalutamidem (19). Talazoparib je substrátem transportních