

Immunologisk aktivitet og biologiske legemidler påvirker legemiddelmetabolisme og -transport

Monica Hermann, Ida Robertsen og Hege Christensen

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
E-post: monica.hermann@farmasi.uio.no

SAMMENDRAG

Bakgrunn

Cytokiner er involvert i regulering av ekspresjon og aktivitet av legemiddelmetaboliserende enzymer og legemiddeltransportører. Hensikten med denne artikkelen er å belyse hvordan immunologisk aktivitet og behandling med biologiske legemidler kan påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for CYP-enzymmer eller P-glykoprotein.

Metode

Artikkelen er basert på et skjønnsmessig utvalg av relevant litteratur etter søk i PubMed.

Resultater

Både immunologisk respons i forbindelse med sykdom og terapeutisk bruk av cytokiner nedsetter legemiddelmetabolisme via ulike CYP-enzymmer. For de fleste legemidler som påvirkes er økningen i systemisk eksponering rundt 50 %. Bortfall av immunologisk stimuli ved vellykket behandling vil kunne gjenopprette opprinnelig metabolismekapasitet og dermed føre til terapivikt. Effekten av immunologiske stimuli på P-glykoprotein, og dermed effekten på farmakokinetikken til legemidler som er substrater for P-glykoprotein, er forskjellig i ulike vev.

Konklusjon

Behandling med cytokiner eller anti-cytokiner er vist å påvirke regulering av CYP-enzymmer og påvirker dermed også metabolisme av andre legemidler. Påvirkningen er av en slik størrelse at det kan antas å ha klinisk betydning.

HOVEDBUDSKAP

Sykdommer som gir inflammasjon påvirker nivåene av CYP-enzymmer og P-glykoprotein hos pasienter.

Vellykket behandling av inflammasjon med biologiske legemidler kan føre til endret omsetning av en rekke legemidler.

Seponering av biologiske legemidler kan påvirke omsetningen av andre legemidler.

BAKGRUNN

Cytokiner er endogene signalmolekyler som er viktige i signaloverføring mellom celler. Det finnes mange ulike cytokiner, blant de vanligste er interferoner, interleukiner og TNF- α . Immunologisk respons og frisetting av cytokiner er involvert i en rekke sykdommer som for eksempel autoimmune sykdommer, infeksjoner og kreft. I flere tiår har det vært kjent at cytokiner er involvert i regulering av ekspresjon og aktivitet av legemiddelmetaboliserende enzymer (CYP-enzymmer), og nylig har det blitt kjent at dette også gjelder legemiddeltransportører (som for eksempel P-glykoprotein). CYP-enzymmer og P-glykoprotein er involvert i metabolisme, distribusjon og ekskresjon av mange ulike legemidler. Hensikten med denne artikkelen er å belyse hvordan inflammatorisk aktivitet og behandling med biologiske legemidler påvirker farmakokinetikken til en rekke legemidler som er substrater for CYP-enzymmer eller P-glykoprotein.

INFLAMMASJON PÅVIRKER FARMAKOKINETIKKEN TIL LEGEMIDLER Immunologisk aktivitet og CYP-metabolisme

For cirka 35 år siden ble det oppdaget at akutt virusinfeksjon førte til betydelig økt halveringstid av teofyllin hos barn med astma, med risiko for akutt teofyllintoksisitet (1, 2).

Det ble tidlig vist at den observerte toksisiteten av teofyllin skyldtes nedregulering av CYP1A2 (3, 4). Senere har også andre virusinfeksjoner (Herpes simplex, adenovirus, hepatitt A og C og hiv) vist seg å føre til en nedregulering av ulike CYP-enzymmer (5–7).

I tillegg til infeksjonssykdommer er det også vist endret farmakokinetikk av legemidler hos pasienter med inflammatoriske sykdommer og kreft. Den største effekten er observert hos pasienter med revmatoid artritt, der det er vist henholdsvis tre og fire ganger høyere systemisk eksponering av verapamil og simvastatin sammenliknet med friske frivillige (8, 9). For flere pasientgrupper, blant annet pasienter med hivinfeksjon og kreftpasienter, er det vist fenokonversjon av ulike CYP-enzymmer, det vil si at pasienter genotypet som raske omsettere blir en fenotypisk langsom omsetter ved høy sykdomsaktivitet (10). Etter hvert har flere vist at endret aktivitet i CYP-enzymmer ved infeksjon/inflammasjon er assosiert med økt uttrykk av proinflammatoriske cytokiner. Et eksempel på dette er en studie i benmargtransplanterte pasienter der det ble vist at høy plasmakonsentrasjon av interleukin (IL)-6 var assosiert med økt plasmakonsentrasjon av ciklosporin (11).

Immunologisk aktivitet og legemiddeltransport

Sammenliknet med CYP-enzymmer, er det foreløpig betydelig mindre kunnskap om proinflammatoriske cytokiners betydning for regulering av P-glykoprotein. Det er imidlertid noen få humanstudier som viser at inflammasjon er av betydning for regulering av P-glykoprotein. I to ulike studier er det vist at P-glykoprotein mRNA og proteinuttrykk er redusert hos pasienter med ulcerøs kolitt sammenliknet med friske frivillige forsøkspersoner og at nivåene er omvendt korrelert med sykdomsaktiviteten (12, 13). Det er også vist i post mortem-studier at nivåene av P-glykoprotein i endotelceller i hjernen er lavere hos seropositive hivpasienter sammenliknet med hivnegative kontroller (14).

Bildet virker å være mer komplekst for P-glykoprotein enn for CYP-enzymmer. For det

første ser det ut til å være forskjell på effekt ved akutt og kronisk inflammasjon. Det er fremsatt en hypotese om at akutt infeksjon og inflammasjon i hjernen kan føre til nedsatt aktivitet av P-glykoprotein, mens en kronisk inflammasjonstilstand kan lede til økt aktivitet av denne transportøren, og følgelig nedsatt distribusjon av visse legemidler til hjernen (15). I tillegg er det etter hvert publisert en rekke studier som viser ulik regulering av P-glykoprotein i ulike vev. I motsetning til mage-tarmsystemet der proinflammatoriske cytokiner ser ut til å føre til reduserte nivåer av P-glykoprotein synes det motsatte å være tilfelle i enkelte andre vev. Mest studert er maligne sykdommer, der oppregulering av P-glykoprotein forklarer fenomenet «multi drug resistance» (16, 17). En tilsvarende oppregulering av P-glykoprotein er også vist i perifere blodceller hos pasienter med revmatoid artritt, systemisk lupus erythematosus, hiv og hos organtransplanterte (14, 18–20). Funnene støttes av *in vitro*-studier der P-glykoprotein i lymfocytter indueres av ulike proinflammatoriske stimuli, som for eksempel IL-2 (21, 22). Oppregulering av P-glykoprotein i lymfocytter er et problem i behandling med legemidler som har sitt virkested intracellulært i lymfocytter, da det fører til reduserte legemiddelkonsentrasjoner på virkestedet. Dette gjelder blant annet antivirale legemidler til bruk mot hiv og immunsuppressiva som brukes i behandling av autoimmune sykdommer og ved organtransplantasjon.

LEGEMIDDELINTERAKSJONER MED BIOLOGISKE LEGEMIDLER

Begrepet «biologiske legemidler» betegner en gruppe legemidler bestående av proteiner med immunmodulerende effekt. Innen denne legemiddelgruppen finner vi både cytokiner og anticytokiner (TNF- α -hemmere og interleukin-hemmere) (tabell 1). Biologiske legemidler er makromolekyler og sammenliknet med tradisjonelle legemidler er det begrenset kunnskap om disse legemidlenes farmakokinetikk. I stedet for å elimineres fra kroppen via metabolisme med påfølgende ekskresjon, elimineres proteiner primært ved renal filtrasjon og reseptormediert clearance. Det faktum at biologiske legemidler ikke utsettes for metabolisme har ført til at det har vært lite fokus på legemiddelinteraksjoner vedrørende disse legemidlene og i preparatomtalene omtales med få unntak bare farmakodynamiske interaksjoner.

Interferoner og CYP-metabolisme

Behandling med interferon brukes ved sykdommer som for eksempel kronisk hepatitt, multipl sklerose og kreft. I tillegg til effekten endogene cytokiner har på legemiddelmetabolisme, vil eksogen

Tabell 1. Oversikt over biologiske legemidler med immunmodulerende effekter markedsført i Norge (oppdatert per mars 2015).

Virkestoff	Indikasjoner
Cytokiner, interferoner	
Interferon α -2a	Hepatiitt, kreft
Interferon α -2b	Hepatiitt, kreft
Interferon β -1a	Multipl sklerose
Interferon β -1b	Multipl sklerose
Interferon γ -1b	Kronisk granulomatøs sykdom
Peginterferon α -2a	Hepatiitt
Peginterferon α -2b	Hepatiitt
Peginterferon β -1a	Multipl sklerose
Anticytokiner, interleukinhemmere	
Anakinra	Revmatoid artritt
Basiliksimab	Organtransplantasjon
Canakinumab	Div. syndromer, urinsyregikt
Tocilizumab	Revmatoid artritt
Siltuksimab	Multisentrisk Castlemans sykdom
Ustekinumab	Psoriasis
Anticytokiner, TNF-α-hemmere	
Adalimumab	Revmatoid artritt
Certolizumab	Revmatoid artritt
Etanercept	Revmatoid artritt
Golimumab	Revmatoid artritt
Infliximab	Revmatoid artritt, ulcerøs kolitt, psoriasis

TNF; tumornekrosefaktor

tilført interferon ytterligere kunne redusere metabolismeaktiviteten via CYP-enzymet og dermed føre til redusert clearance av enkelte legemidler (tabell 2). Dette ble rapportert i 1987 av Williams og medarbeidere, som viste at clearance av CYP1A2-substratet teofyllin ble redusert med 30–80 % (23) dagen etter en enkelt intramuskulær injeksjon med interferon- α hos pasienter med kronisk hepatitt B. Videre er det vist hos kreftpasienter at administrasjon av interferon- α før behandling med cyklofosamid førte til cirka 60 % reduksjon i clearance og 140 % økning i C_{maks} , sammenliknet med administrasjon av interferon- α etter behandling med cyklofosamid (24). Effekten av interferoner på legemiddelmetabolisme er størst ved høye doser interferon som gis ved kreft og det er særlig legemidler som metaboliseres via CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C19 som påvirkes (tabell 2) (25).

Monoklonale antistoffer og CYP-metabolisme

Monoklonale antistoffer (IL-hemmere og TNF- α -hemmere) brukes i behandling av autoimmune sykdommer (revmatoid artritt),

kreft og til behandling av akutte reaksjons-episoder hos organtransplanterte pasienter. Behandling med monoklonale antistoffer som fører til bedring av sykdommen vil også kunne gjenopprette den sykdomsinduserte reduksjonen i CYP-metabolisme. Konsekvensen av dette kan være terapivikt hos pasienter som er lavt dosert på grunn av lav clearance (redusert nivå av CYP-enzymet) som følge av en aktiv sykdomstilstand. Ved bedring av sykdommen vil det reduserte nivået av cytokiner kunne føre til at et mer normalt nivå av CYP-enzymet gjenoprettes. For eksempel ble det vist cirka 50 % reduksjon i systemisk eksponering av simvastatin etter behandling med tocilizumab, en effekt som vedvarte i fire uker etter injeksjon av legemiddelet (9). Eksemplet viser at vellykket behandling av sykdom og dermed reduserte nivåer av immunologiske mediatorer, kan føre til endret farmakokinetikk av andre legemidler og studien omtales i preparatomtalen til tocilizumab (26).

Biologiske legemidler og interaksjoner med P-glykoprotein

Det foreligger lite data om potensielle

Tabell 2. Eksempler på farmakokinetiske interaksjoner forårsaket av biologiske legemidler (25).

Biologisk legemiddel	Legemiddel som påvirkes	CYP-enzym	Effekt
Interferoner			
Interferon- α	Teofyllin	CYP1A2	30–80 % redusert clearance
Interferon- β	Teofyllin	CYP1A2	26 % redusert clearance
Interferon- α	Erytromycin	CYP3A4	15 % redusert CYP3A4-aktivitet
Interferon- α -2b, Interferon- β	Warfarin*	CYP3A4, CYP2C9	Økt konsentrasjon
Interferon- α	Cyclofosfamid	CYP2C19, CYP3A	60 % redusert clearance 140 % økt $t_{1/2}$
Interferon- α -2b	Koffein	CYP1A2	60 % redusert CYP1A2-aktivitet
Interleukiner			
IL-2 (aldesleukin)**	Erytromycin	CYP3A4	50 % redusert CYP3A4-aktivitet
Interleukinhemmere			
Tocilizumab	Omeprazol	CYP2C19	30 % redusert AUC
Tocilizumab	Simvastatin	CYP3A	60 % redusert AUC

*Kasusrapport

**Ikke markedsføringstillatelse i Norge

interaksjoner mellom biologiske legemidler og P-glykoprotein. Med bakgrunn i *in vitro*-studier og dyrestudier er det imidlertid grunnlag for å anta at den samme effekten som gjelder for CYP-metabolisme også vil være aktuell for P-glykoprotein. Det er blant annet vist at både interferon- α og interferon- γ har hemmende effekt på P-glykoprotein og fører til økt biotilgjengelighet av digoksin hos rotter, men tilsvarende er foreløpig ikke vist hos mennesker (27). En klinisk studie som undersøkte en potensiell interaksjon mellom etanercept og digoksin konkluderte imidlertid med at det ikke forelå en interaksjon (28). En liknende studie med samme konklusjon er også gjennomført for warfarin (29). Disse studiene ble imidlertid utført med friske frivillige forsøkspersoner uten forutgående inflammatorisk sykdom. For disse legemidlene er det overveiende sannsynlig at det vil foreligge interaksjoner hos pasienter som ikke vil oppdages i kliniske studier utført med friske frivillige forsøkspersoner. Dette påpekes også av Food and Drug Administration (FDA) som anbefaler design av kliniske studier slik at potensielle interaksjoner oppdages (30).

KLINISK BETYDNING AV LEGEMIDDELINTERAKSJONER MED BIOLOGISKE LEGEMIDLER

Både immunologisk respons forbundet med en rekke sykdommer samt terapeutisk bruk av

cytokiner er vist å nedsette metabolismen via ulike CYP-enzym. Det motsatte, bortfall av immunologisk stimuli ved vellykket behandling av sykdommen, vil kunne gjenopprette metabolismekapasiteten til opprinnelig nivå og dermed føre til terapivikt med enkelte andre legemidler. Både behandling med cytokiner og anticytokiner vil derfor kunne påvirke CYP-metabolisme av andre legemidler i en slik grad at det kan antas å ha klinisk betydning (tabell 2). For de fleste legemidler som påvirkes av behandling med cytokiner er økningen i systemisk eksponering rundt 50 %, men med store individuelle variasjoner (tabell 2). Flere studier tyder på at grad av nedregulering av CYP-enzym påvirkes av inflammasjonsgrad (11, 31, 32). Antakelig er det også slik at grad av inflammasjon betyr noe for i hvilken grad anticytokiner påvirker legemiddelmetabolisme. De fleste data som foreligger er fra studier utført på pasienter med kreft, hiv, hepatitt eller revmatoid artritt. For mange inflammatoriske sykdommer (blant annet inflammatoriske tarmsykdommer og psoriasis) er det ikke gjort interaksjonsstudier med biologiske legemidler. Det er imidlertid vist at nivåene av IL-6 er sammenliknbare hos pasienter med psoriasis og pasienter med revmatoid artritt, mens de er noe lavere hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (33, 34). Det kan derfor ikke utelukkes at pasienter med psoriasis vil være

utsatt for interaksjoner av tilsvarende grad som pasienter med revmatoid artritt. Det er imidlertid nødvendig med interaksjonsstudier i hver enkelt pasientgruppe for å kunne si noe om grad av interaksjon for disse legemidlene.

For P-glykoprotein er det gjort studier som viser økt ekspresjon av P-glykoprotein i lymfocytter hos pasienter med autoimmune sykdommer som revmatoid artritt og systemisk lupus erythematosus. Det økte uttrykket av P-glykoprotein i lymfocytter kan være en faktor som bidrar til legemiddelresistens hos disse pasientene (18, 19).

KONKLUSJON

Sykdom som involverer cytokiner kan påvirke farmakokinetikken til en rekke legemidler via endret regulering av CYP-enzym og P-glykoprotein. Oppfatningen av at biologiske legemidler ikke forårsaker farmakokinetiske interaksjoner bør revurderes, da behandling med både cytokiner og anticytokiner er vist å påvirke regulering av CYP-enzym og dermed også metabolisme av andre legemidler.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Kraemer MJ, Furukawa CT, Koup JR et al. Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics* 1982; 69: 476–80.

2. Chang KC, Bell TD, Lauer BA et al. Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. *Lancet* 1978; 1: 1132-3.
3. Renton KW, Mannering GJ. Depression of the hepatic cytochrome P-450 mono-oxygenase system by administered tilorone (2,7-bis(2-(diethylamino)ethoxy)fluoren-9-one dihydrochloride). *Drug Metab Dispos* 1976; 4: 223-31.
4. Renton KW, Mannering GJ. Depression of hepatic cytochrome P-450-dependent mono-oxygenase systems with administered interferon inducing agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 73: 343-8.
5. Anolik R, Kolski GB, Schaible DH et al. Transient alteration of theophylline half-life: possible association with Herpes simplex infection. *Ann Allergy* 1982; 49: 109-11.
6. Forsyth JS, Moreland TA, Rylance GW. The effect of fever on antipyrine metabolism in children. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13: 811-5.
7. Lee BL, Wong D, Benowitz NL et al. Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 529-35.
8. Mayo PR, Skeith K, Russell AS et al. Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 605-13.
9. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X et al. Disease-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 735-40.
10. Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenoconversion of polymorphic drug metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 400-10.
11. Chen YL, Le Vraux V, Leneveu A et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 649-60.
12. Ufer M, Hasler R, Jacobs G et al. Decreased sigmoidal ABCB1 (P-glycoprotein) expression in ulcerative colitis is associated with disease activity. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1941-53.
13. Gutmann H, Hruz P, Zimmermann C et al. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein expression in patients with newly diagnosed and therapy-refractory ulcerative colitis compared with healthy controls. *Digestion* 2008; 78: 154-62.
14. Langford D, Grigorian A, Hurford R et al. Altered P-glycoprotein expression in AIDS patients with hiv encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 1038-47.
15. Roberts DJ, Goralski KB. A critical overview of the influence of inflammation and infection on P-glycoprotein expression and activity in the brain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1245-64.
16. Kantharidis P, El-Osta S, Silva M et al. Regulation of MDR1 gene expression: emerging concepts. *Drug Resist Updat* 2000; 3: 99-108.
17. Shtil AA. Emergence of multidrug resistance in leukemia cells during chemotherapy: mechanisms and prevention. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11: 231-41.
18. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S et al. Tacrolimus, a calcineurin inhibitor, overcomes treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 512-20.
19. Tsujimura S, Tanaka Y. Treatment strategy based on targeting P-glycoprotein on peripheral lymphocytes in patients with systemic autoimmune disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 102-8.
20. Donnenberg VS, Burckart GJ, Griffith BP et al. P-glycoprotein (P-gp) is upregulated in peripheral T-cell subsets from solid organ transplant recipients. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1271-9.
21. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S et al. Transcriptional regulation of multidrug resistance-1 gene by interleukin-2 in lymphocytes. *Genes Cells* 2004; 9: 1265-73.
22. Liptrott NJ, Penny M, Bray PG et al. The impact of cytokines on the expression of drug transporters, cytochrome P450 enzymes and chemokine receptors in human PBMC. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 497-508.
23. Williams SJ, Baird-Lambert JA, Farrell GC. Inhibition of theophylline metabolism by interferon. *Lancet* 1987; 2: 939-41.
24. Hassan M, Nilsson C, Olsson H et al. The influence of interferon-alpha on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 1999; 63: 163-70.
25. Christensen H, Hermann M. Immunological response as a source to variability in drug metabolism and transport. *Front Pharmacol* 2012; 3: 8.
26. SPC www.felleskatalogen.no/medisin/spc-roactemra-roche-563575 (24.03.2015).
27. Ben Reguiga M, Bonhomme-Faivre L, Orbach-Arbouys S et al. Modification of the P-glycoprotein dependent pharmacokinetics of digoxin in rats by human recombinant interferon-alpha. *Pharm Res* 2005; 22: 1829-36.
28. Zhou H, Parks V, Patat A et al. Absence of a clinically relevant interaction between etanercept and digoxin. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 1244-51.
29. Zhou H, Patat A, Parks V et al. Absence of a pharmacokinetic interaction between etanercept and warfarin. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 543-50.
30. Huang SM, Zhao H, Lee JI et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 497-503.
31. Frye RF, Schneider VM, Frye CS et al. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 315-9.
32. O'Neil WM, Gilfix BM, Markoglou N et al. Genotype and phenotype of cytochrome P450 2D6 in human immunodeficiency virus-positive patients and patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 231-40.
33. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM et al. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 359-67.
34. Wang J, Wang YM, Ahn HY. Biological products for the treatment of psoriasis: therapeutic targets, pharmacodynamics and disease-drug-drug interaction implications. *AAPS J* 2014; 16: 938-47.

Manuskriptet ble mottatt 8. desember 2014
og godkjent 24. mars 2015. ■

REVIEW ARTICLE, SUMMARY

Disease-drug-drug interactions with therapeutic proteins

Background

Cytokines are involved in the regulation of expression and activity of CYP enzymes and drug transporters (such as P-glycoprotein). This article will focus on the effect of immunological response and treatment with therapeutic proteins on the pharmacokinetics of substrates of CYP enzymes or P-glycoprotein.

Methods

Relevant literature from PubMed searches is reviewed.

Results

Disease-related immunological response as well as therapeutic use of cytokines reduces drug metabolism through CYP enzymes. For most affected drugs, the effect of the reduced metabolism leads to an increased systemic exposure of about 50 %. Successful treatment of inflammatory diseases with anti-cytokines may increase the activity of CYP enzymes and thus lead to therapeutic failure. The effect of immunological stimuli on P-glycoprotein, and consequently the pharmacokinetics of substrates of P-glycoprotein, varies in different tissues.

Conclusion

Treatment with therapeutic proteins affects regulation of CYP enzymes, and consequently the pharmacokinetics of concurrently administered CYP substrates, to an extent that may be considered clinically relevant.