

KAJIAN FARMASI KLINIK POTENSI INTERAKSI OBAT DENGAN KONTRASEPSI ORAL

Putri K Maulida*, Keri Lestari

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

putri16019@mail.unpad.ac.id

diserahkan 11/02/2022, diterima 07/07/2022

ABSTRAK

Kontrasepsi oral sebagai salah satu alat kontrasepsi yang digunakan di Indonesia harus memiliki efektivitas yang baik agar sesuai dengan tujuan penggunaannya. Interaksi obat harus dipertimbangkan ketika meresepkan kontrasepsi oral dengan obat lain untuk menghindari resiko kegagalan kontrasepsi dan efek samping lainnya. Artikel ini membahas kajian farmasi klinik potensi interaksi obat dengan kontrasepsi oral dengan memperhatikan mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik komponen kontrasepsi oral yaitu estrogen dan progesteron. Pencarian literatur dilakukan melalui *PubMed*, *Science Direct*, *Research Gate* dan *Google Scholar*, hingga didapatkan 20 artikel yang sesuai dengan kata kunci yang digunakan. Berdasarkan kajian ini didapatkan adanya potensi interaksi obat dengan kontrasepsi oral yang berpengaruh terhadap efektivitas keduanya sehingga diperlukan pemantauan terapi obat untuk menghindari penurunan efektivitas maupun reaksi obat yang tidak diinginkan.

Kata Kunci : Kontrasepsi oral, interaksi obat, estrogen, progesteron

ABSTRACT

Oral contraceptives as one of the contraceptives used in Indonesia should be effective for their use. Drug interactions should be considered when prescribing oral contraceptives with other drugs to avoid the risk of contraceptive failure and other side effects. This article discusses clinical pharmacy studies of potential drug interactions with oral contraceptives by how the pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms of oral contraceptive components, estrogen and progesterone. Literature searches were carried out on the PubMed, Science Direct, Research Gate, and Google Scholar, so that 20 articles were obtained that matched with keywords used. Based on this study, it was found that there is a potential for drug interactions with oral contraceptives that affect the effectiveness of both, so it is necessary to monitor drug therapy to avoid decreasing effectiveness or adverse drug reaction.

Keywords : Oral contraceptives, drug interactions, estrogen, progesterone

PENDAHULUAN

Program Keluarga Berencana (KB) di Indonesia merupakan upaya pemerintah dalam menanggulangi pertumbuhan penduduk Indonesia. Kontrasepsi oral merupakan salah satu alat kontrasepsi yang digunakan di Indonesia dengan proporsi penggunaan kontrasepsi jenis pil KB pada tahun 2018 menunjukkan angka 8,5%, yang merupakan jumlah terbanyak setelah penggunaan kontrasepsi jenis suntikan 3 bulan (42,4%) diantara 6 jenis kontrasepsi lainnya (Riskesdas, 2018). Agar memperoleh penggunaan kontrasepsi dengan hasil yang baik dan dapat meningkatkan kesehatan reproduksi penggunanya, kontrasepsi harus berkualitas dan sesuai tujuan penggunaannya (Handayani, *et al.*, 2013).

Penggunaan obat rasional salah satunya harus memenuhi kriteria tepat pemilihan obat dan dapat dilihat dengan interaksi obat yang dapat terjadi. Interaksi obat harus selalu dipertimbangkan ketika meresepkan kontrasepsi hormonal dengan obat lain untuk menghindari resiko kegagalan kontrasepsi atau efek samping lainnya (FSRH, 2017).

Interaksi obat-obat penting diketahui sebagai informasi dalam memberikan panduan untuk penggunaan kontrasepsi oral yang aman dan efektif apabila digunakan bersama dengan obat lain (Sun, *et al.*, 2020). Baik bagi wanita pengguna kontrasepsi maupun penyedia layanan kesehatan, keduanya memerlukan lebih banyak informasi tentang interaksi obat untuk menentukan risiko kejadian tidak diinginkan dari obat yang berpotensi menyebabkan cacat lahir (Akbar, *et al.*, 2018).

Mekanisme utama interaksi obat-obat didasarkan pada mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Farmakokinetik merupakan respon tubuh terhadap suatu obat, meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan

ekskresi (ADME). Interaksi obat terjadi ketika dua obat memiliki mekanisme ekskresi yang sama (Takeda, *et al.*, 2017). Studi interaksi obat dengan kontrasepsi oral memerlukan studi tentang dampak dari mekanisme farmakokinetik komponen estrogen dan progesteron dari kontrasepsi oral kombinasi. Baik penurunan dan peningkatan efek farmakokinetik salah satu obat dapat berpotensi mengurangi efektivitas kontrasepsi oral, meningkatkan resiko efek samping, hingga resiko perdarahan (Ahn, *et al.*, 2016).

Melalui penulisan artikel ini, penulis akan membahas potensi interaksi obat terhadap kontrasepsi oral dengan meninjau informasi yang relevan untuk kebutuhan studi klinis interaksi obat dengan kontrasepsi oral.

METODE

Pencarian literatur sebagai sumber informasi yang relevan dengan identifikasi jurnal penelitian melalui *PubMed*, *Science Direct*, *Research Gate* dan *Google Scholar* yang terdapat pada tahun 2011 hingga 2021. Strategi pencarian data dengan kata kunci “Penggunaan kontrasepsi oral”, “*Oral Contraceptives*”, “*Drug-Drug Interaction with Oral Contraceptives*”, kemudian jurnal dikumpulkan dan informasi dibuat dengan merangkum isi dan hasil dari tiap jurnal. Adapun kriteria inklusi yang digunakan untuk bahan kajian yaitu literatur dengan judul dan abstrak yang relevan, memuat mekanisme kerja kontrasepsi oral, dan diterbitkan pada tahun 2011-2021. Sementara untuk kriteria eksklusi meliputi literatur dengan duplikasi karena ditemukan pada dua atau lebih basis data dan tidak menggunakan bahasa Inggris atau Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kontrasepsi oral merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling umum digunakan,

dengan lebih dari 151 juta wanita diperkirakan menjadi pengguna kontrasepsi oral pada tahun 2019 (NCHS, 2021). Saat ini, ada tiga jenis pil kontrasepsi oral: kombinasi estrogen-progesteron, progesterone (saja) dan pil penggunaan terus menerus atau diperpanjang (Cooper and Mahdy, 2021).

Mekanisme aksi progesteron adalah dengan menghambat penetrasi sperma melalui serviks dan saluran genital bagian atas (Cooper and Mahdy, 2021). Progestin membentuk lendir serviks yang tidak dapat ditembus sperma, dan membuat endometrium tidak dapat menjadi tempat untuk implantasi. Kedua penghambatan ovulasi dan perubahan lendir serviks dan penerimaan endometrium mempengaruhi

efektivitas kontrasepsi oral kombinasi. Estrogen memiliki beberapa efek dengan menghambat perkembangan folikel karena umpan balik negatifnya pada hipofisis anterior dengan memperlambat sekresi FSH (Choi, 2019).

Kontrasepsi oral kombinasi mengandung estradiol dan progestin yang mengubah fungsi reproduksi normal dengan menekan sekresi hormon perangsang folikel (FSH) dan hormon luteinizing (LH) dengan menghalangi pelepasan hormon pelepas gonadotropin dari hipofisis (Sun, *et al.*, 2020).

Kadar serum hormon kontrasepsi dapat diubah oleh penggunaan obat lain secara bersamaan dan kontrasepsi sendiri dapat mengubah kadar serum obat bersamaan. Oleh karena itu

Tabel 1. Interaksi Obat dan Kontrasepsi Oral

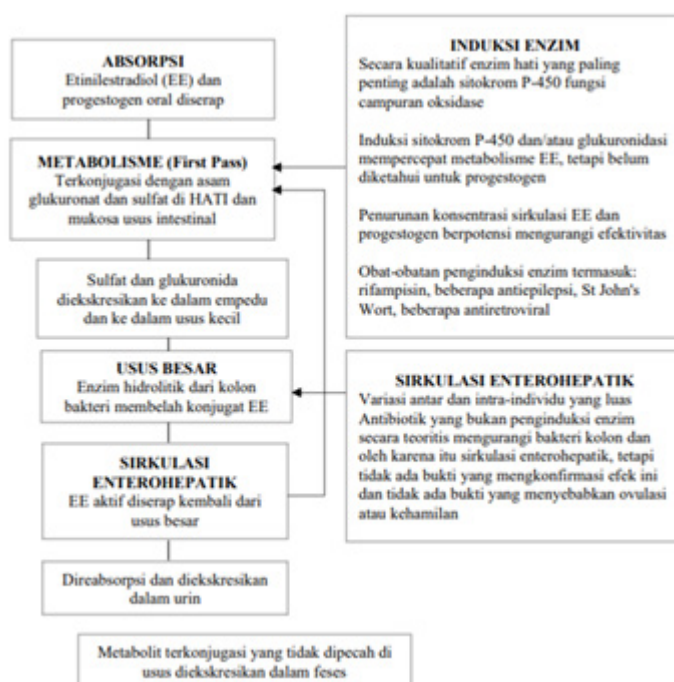
Jenis Obat	Jenis Interaksi	Contoh Obat
Obat Induksi Enzim	Menurunkan efektivitas kontrasepsi	- Antiepilepsi: carbamazepine, eslicarbazepine, fosphenytoin, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, rufinamide, topiramate - Antibiotik: rifabutin, rifampicin - Antivirus: efavirenz, nevirapine, ritonavir. - Antidepresan (misalnya St John's wort – sediaan herbal)
Obat Inhibisi Enzim	Meningkatkan hormone level	- Antibiotik: erythromycin - Antifungal: fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole - Antiretrovirals: atazanavir - Immunosuppressan: tacrolimus) - NSAID: etoricoxib - Statin: atorvastatin, rosuvastatin) - Vasodilator: sitaxentan sodium
Modulator reseptor progesteron	Memblokir aksi progesteron	ulipristal acetate (UPA)
Obat-obatan yang perlu dimonitoring	Estrogen antagonis terhadap obat berikut	- Antihipertensi: Estrogen meningkatkan tekanan darah - Antidiabetes - Psikotropika: lorazepam, oxazepam and temazepam. - Hormon tiroid
Obat-obatan yang mempengaruhi penyerapan	Estrogen dan progesterone meningkatkan konsentrasi obat berikut	- Antifungal: voriconazole - Psikotropika: chlordiazepoxide, diazepam dan nitrazepam - Relaksan otot: tizanidine - Retinoid: isotetinoin - Triptan: frovatriptan, naratriptan dan zolmitriptan
Lainnya	Menurunkan efektivitas kontrasepsi	Lamotrigin, griseofulvin

interaksi obat harus selalu dipertimbangkan ketika meresepkan kontrasepsi oral dan obat lain untuk wanita untuk menghindari risiko kegagalan kontrasepsi atau efek samping lainnya. Kemanjuran kontrasepsi dapat dipengaruhi oleh perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik dari kontrasepsi (FSRH, 2017).

Interaksi farmakokinetik terjadi ketika satu obat mengubah penyerapan, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain, sehingga mengubah konsentrasi serum dan efeknya. Oleh karena itu, obat-obatan yang mengurangi absorpsi, metabolisme atau ekskresi hormon dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya dan berpotensi mempengaruhi efikasi kontrasepsi (Palleria, *et al.*, 2013). Interaksi farmakodinamik terjadi ketika satu obat secara langsung mempengaruhi aksi klinis obat lain melalui sinergi atau antagonisme. Misalnya, kontrasepsi progestogen dapat mengurangi kemanjuran kontrasepsi darurat ulipristal asetat (UPA-EC) karena tindakan berlawanan pada reseptor progesteron atau sebaliknya (Gemzell-Danielsson, *et al.*, 2013;

FSRHCD, 2011).

Farmakokinetik etinilestradiol dan progesteron melibatkan enzim mikrosomal yang berperan dalam metabolisme hormon kontrasepsi dan obat lain yang ditemukan di sel mukosa hati dan usus. Ada dua jenis enzim mikrosomal: Enzim fase I (oksidase fungsi campuran), yang mengkatalisis oksidasi, reduksi dan hidrolisis; Enzim Fase II, yang mengkatalisis glukuronidasi, sulfasi dan asetilasi. Sitokrom P-450 adalah bagian penting dari enzim dalam metabolisme obat dan CYP3A4 adalah sub tipe utama yang ditemukan pada hepatosit dewasa dan sel mukosa usus. **Gambar 1** menunjukkan pada proses farmakokinetik mana etinilestradiol (EE) dan progesteron berinteraksi dengan obat penginduksi enzim. Obat yang menghambat atau menginduksi enzim sitokrom P-450 atau menginduksi glukuronidasi dapat mempengaruhi pengobatan bersamaan. Jika enzim sitokrom P-450 diinduksi, metabolisme obat bersamaan dapat ditingkatkan dan berpotensi mengurangi efek klinis. Obat ini dapat menginduksi enzim sitokrom P-450 dalam



Gambar 1. Farmakokinetik dan interaksi obat etinilestradiol (EE) dan progestogen dengan obat penginduksi enzim.

2 hari dan efeknya umumnya maksimal dalam 1 minggu. Setelah penghentian, enzim kembali ke tingkat aktivitas sebelumnya umumnya dalam waktu 4 minggu. Jika enzim sitokrom P-450 dihambat, metabolisme obat bersamaan dapat menurun, berpotensi menyebabkan toksisitas dan peningkatan efek samping (Zanger and Schwab, 2013; Hinder, 2011). Obat penginduksi enzim dapat meningkatkan metabolisme etinilestradiol (EE) dan/atau progestogen, menurunkan bioavailabilitas hormon dan berpotensi mengurangi efektivitas kontrasepsi (FSRH, 2017).

Pertimbangan pemilihan obat induksi enzim bersamaan dengan progestin yang dapat secara signifikan menurunkan efektivitas terapi progestin. Tingkat induksi obat penginduksi enzim CYP3A4 menurunkan efektivitas progestin 42% hingga 64% (Kaniya, *et al.*, 2019). Penginduksi enzim penurun efektivitas progestin yaitu antiepilepsi (turunan karboksamida dan barbiturat), antibiotik (rifamisin), dan antivirus yang mengurangi bioavailabilitas estrogen dan dapat mengurangi bioavailabilitas progestogen dengan menginduksi glukuronidasi (Scarsi, *et al.*, 2016).

Obat penghambat enzim menghambat enzim sitokrom P-450, metabolisme obat bersamaan dapat menurun, dan berpotensi menyebabkan toksisitas dan peningkatan efek samping (Rowland, *et al.*, 2017). Hormon level meningkat bersamaan dengan penggunaan obat inhibisi enzim seperti eritromisin, fluconazole, atazanavir, etorocoxib, statin, vasodilator (Hilbert, *et al.*, 2010; Schwartz, *et al.*, 2009; Wiesinger, *et al.*, 2015).

Ulipristal Acetate (UPA) merupakan modulator reseptor progesteron selektif (SPRM). Interaksi dengan kontrasepsi hormonal, UPA menghambat kerja progesterone dan mengurangi

efektivitas kontrasepsi yang mengandung progestogen (FSRHC, 2009).

Estrogen dapat berinteraksi antagonis dengan jenis obat diantaranya antihipertensi yang dapat menyebabkan menurunkan efek hipotensi, kemudian dengan obat antidiabetik, diuretik, dan hormone diuretic yang dapat meningkatkan kebutuhan hormon tiroid sehingga perlu dilakukan monitoring penggunaan obat apabila digunakan bersamaan dengan kontrasepsi oral mengandung estrogen (Ribeiro, *et al.*, 2018; May and Schindler, 2016).

Kontrasepsi oral mengandung estrogen meningkatkan kadar dalam plasma obat voriconazole, melatonin, ropinirole, selegiline, tacromilus, tizanidine, triptan (frovatriptan, naratriptan, zolmitriptan) yang dapat meningkatkan resiko toksisitas (Hilli, *et al.*, 2008; Ghadimi, *et al.*, 2018; Momo, *et al.*, 2010; Maasumi, *et al.*, 2017). Estrogen menurunkan eksresi teofilin sehingga disarankan menurunkan dosis teofilin, meningkatkan efek merugikan dengan penggunaan isotretinoin (retinoid) yang bersifat teratogenik dan harus dipantau secara rutin selama pengobatan (Panossian, *et al.*, 2009; Draghici, *et al.*, 2021).

Lamotrigin (antiepilepsi) dan griseofulvin (antijamur) tidak dianggap sebagai obat penginduksi enzim; namun, penurunan efektivitas kontrasepsi dapat terjadi dengan penggunaan bersamaan. Penggunaan lamotrigin meningkatkan FSH dan LH dan peningkatan perdarahan intermenstrual meskipun farmakokinetik etinilestradiol tidak terpengaruh (Ilse, *et al.*, 2009).

SIMPULAN

Berdasarkan kajian ini didapatkan adanya potensi interaksi obat dengan kontrasepsi oral yang disebabkan oleh efek farmakokinetik dan

farmakodinamik obat terjadi pada beberapa obat penginduksi dan inhibisi enzim, modulator reseptor dari kontrasepsi, obat yang bekerja secara antagonis dan mempengaruhi penyerapan dengan kontrasepsi. Interaksi obat yang terjadi berpengaruh terhadap efektivitas keduanya sehingga diperlukan pemantauan terapi obat untuk menghindari penurunan efektivitas maupun reaksi obat yang tidak diinginkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahn MR, Li L, Shon J, Bashaw ED, Kim MJ. 2016. Teratogenic drugs and their drug interactions with hormonal contraceptives. *Clin Pharmacol Ther.* 100:217–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.384>.
- Akbar M, Berry-Bibee E, Blithe DL, Day RS, Edelman A, Höchel J, et al. 2018. FDA Public Meeting Report on “Drug Interactions With Hormonal Contraceptives: Public Health and Drug Development Implications.” *J Clin Pharmacol.* 58:1655–65. <https://doi.org/10.1002/jcph.1285>.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Badan Peneliti Dan Pengembangan Kesehatan. 198.
- Choi AY, C. 2019. Current Trends in Clinical Combined Oral Contraceptive Drug Interaction Studies in Clinical Pharmacokinetics (ADME). *Clin Pharmacol Drug Dev.* 8(S1):101
- Cooper DB, Mahdy H. Oral contraceptive Pills. [Updated 2021 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>
- Draghici, C., Miulescu, R., Petca, R., Petca, A., Dumitraşcu, M. C., Şandru, F. 2021. Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 21-5: 534. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9966>
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. 2011. Drug Interactions with Hormonal Contraception. Clinical Effectiveness Unit.
- Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. New Product Review. Ulipristal Acetate (ellaOne®). 2009. <http://www.fsrh.org/admin/uploads/ellaOneNewProductReview1009.pdf> [Diakses pada 3 Juli 2021].
- FSRH Clinical Standards Committee. 2017. Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception Drug Interactions with Hormonal Contraception. 7:1–12.
- Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. 2013. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol. Suppl* 1:1-14. doi: 10.3109/09513590.2013.774591. PMID: 23437846.
- Ghadimi, M, Dashti-Khavidaki, S, Shahali, M, Gohari, M, Khatami, M-R, Alamdari, A. 2018. Tacrolimus interaction with oral oestrogen in kidney transplant recipients: A case-control study. *J Clin Pharm Ther.* 43: 513– 518. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12672>
- Handayani L, Suharmiati S, Hariastuti I, Latifah C. 2013. Peningkatan Informasi Tentang Kb: Hak Kesehatan Reproduksi Yang Perlu Diperhatikan Oleh Program Pelayanan Keluarga Berencana. *Bul Penelit Sist Kesehat.* 15:289–97. <https://doi.org/10.22435/bpsk.v15i3>.
- Hilbert J, Messig M, Kuye O, Friedman H. 2018. Evaluation of an interaction between

- fluconazole and oral contraceptives in healthy women. *Obstet Gynecol.* 98: 218–223. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01443-0](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01443-0)
- Hilli, J., Korhonen, T., Turpeinen, M., Hokkanen, J., Mattila, S. and Laine, K. 2008. The Effect of Oral Contraceptives on the Pharmacokinetics of Melatonin in Healthy Subjects With CYP1A2 g.-163C>A Polymorphism. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 48: 986 – 994 <https://doi.org/10.1177/0091270008318669>
- Hinder M. 2011. Pharmacodynamic drug–drug interactions. In: Vogel HG, Maas J, Gebauer A (eds) *Drug discovery and evaluation: methods in clinical pharmacology.* Springer, Berlin, pp 367–376
- Ilse Wegner, Peter M. Edelbroek, et.al. 2009. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology* Oct. 73(17):1388-1393 <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd8295>.
- Kamiya, Chiaki, Inui, Akio et.al. 2019. Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype, *Journal of Pharmacological Sciences.* Vol 139: 4 <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.03.001>.
- Maasumi, K., Tepper, S.J. and Kriegler, J.S. 2017. Menstrual Migraine and Treatment Options: Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 57: 194-208 <https://doi.org/10.1111/head.12978>
- May M, Schindler C. 2016. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 7(2):69-83. doi:10.1177/2042018816638050
- Momo, K., Homma, M., Osaka, Y., Inomata, S.-i., Tanaka, M. and Kohda, Y. 2010. Effects of Mexiletine, a CYP1A2 Inhibitor, on Tizanidine Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 50: 331-337. <https://doi.org/10.1177/0091270009341961>
- National Center for Health Statistics. Potential Drug Interactions: Hormonal Contraceptives and Antiretroviral Drugs. Tersedia online di <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/mec/appendixm.html>. Diakses pada 3 Juli 2021.
- Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, et al. 2013. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci.* 18(7):601-610.
- Panossian, A., Hovhannisyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E. and Wikman, G. 2009. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of Rhodiola rosea SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. *Phytother. Res.* 23: 351-357. <https://doi.org/10.1002/ptr.2631>
- Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MHB, Lamas JLT. 2018. Effects of different hormonal contraceptives in women's blood pressure values. *Thematic Issue: Health of woman and child* .71(Suppl 3):1453-9. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0317>
- Rowland, Angela, Dyk M., Warncken, et. Al. 2017. Evaluation of modafinil as a perpetrator of metabolic drug–drug interactions using a model informed cocktail reaction phenotyping trial protocol. *British Journal of Clinical Pharmacology* Vol 84:3. <https://doi.org/10.1111/bcp.13478>
- Scarsi KK, Darin KM, Chappell CA, Nitz SM, Lamorde M. 2016. *Drug-Drug Interactions,*

- Effectiveness, and Safety of Hormonal Contraceptives in Women Living with HIV. *Drug Safety* 39(11):1053-1072. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0452-7>
- Schwartz J, Hunt T, Smith WB, Wong P, Larson P, Crumley T, et al. 2009. The effect of etoricoxib on the pharmacokinetics or oral contraceptive in healthy participants. *J Clin Pharmacol*. 49: 807–815. <https://doi.org/10.1177/0091270009337131>
- Sun H, Sivasubramanian R, Vaidya S, Barve A, Jarugula V. 2020. Drug-Drug Interaction Studies With Oral Contraceptives: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic and Study Design Considerations. *J Clin Pharmacol* .60:S49–62. <https://doi.org/10.1002/jcph.1765>.
- Takeda T, Hao M, Cheng T, Bryant SH, Wang Y. 2017. Predicting drug-drug interactions through drug structural similarities and interaction networks incorporating pharmacokinetics and pharmacodynamics knowledge. *J Cheminform*. 9:1–9. <https://doi.org/10.1186/s13321-017-0200-8>.
- Wiesinger H, Berse M, Klein S, et al. 2015. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. *Br J Clin Pharmacol*. 80(6):1399-1410. <https://doi:10.1111/bcp.12745>.
- Zanger UM, Schwab M. 2013. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* .138:103–41. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.