

Klinicky významné liekové interakcie pri podávaní nirmatrelviru/ritonaviru u pacientov s chronickou farmakoterapiou

Zuzana Mačková¹, Veronika Tomášová², Katarína Pajerová³, Mária Kolesárová⁴, Ondřej Šimandl^{5,6}, Eva Kmoníčková⁵, Ján Klimas⁷, Ivan Vaňo⁸, Mária Göböová⁸

¹Katedra lekárenstva a sociálnej farmácie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

²Lekáreň Benu, Košice, Slovenská republika

³Nemocničná lekáreň, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra, Slovenská republika

⁴Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach, Košice, Slovenská republika

⁵Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Česká republika

⁶EUC Lékárna Praha, Poliklinika Malešice, Praha, Česká republika

⁷Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Bratislava, Slovenská republika

⁸Interná klinika, Fakultná nemocnica Nitra, Nitra, Slovenská republika

Úvod: Kombinovaný liek nirmatrelvir/ritonavir je indikovaný na liečbu ochorenia COVID-19 u vysokorizikových pacientov. Jeho podávanie je však limitované výrazným ovplyvnením enzýmového systému CYP a jeho izoforiem ritonavírom. Ritonavir potencuje účinok súčasne podávaného nirmatrelviru, na druhej strane môže zapríčiniť farmakoterapeutické komplikácie u pacientov s chronickou farmakoterapiou.

Ciel: Identifikovať liekové interakcie nirmatrelviru/ritonaviru s liekmi z rôznych ATC skupín používaných v chronickej farmakoterapii, zhodnotiť riziká potenciálnych liekových interakcií a sumarizovať klinicky významné interakcie a tým prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie.

Metodika: Štúdia prebiehala v období od 1. 9. 2023 do 31. 12. 2023 v ôsmich verejných lekárnach a na Infekčnej klinike vo Fakultnej nemocnici Nitra. Liekové interakcie sme analyzovali na základe údajov v SmPC a liekových databázach Lexicomp a Liverpool COVID-19 drug interactions checker.

Výsledky: Pri 22 % liečiv sme identifikovali mierne až stredne závažné liekové interakcie s nirmatrelvirom/ritonavírom, ktoré vyžadujú monitorovanie pacienta alebo úpravu dávkovania. 5 % liečiv vykazovalo závažné liekové interakcie (domperidón, tamsulosín, diazepam, kvetiapín, salmeterol), preto sa ich užívanie v tejto kombinácii neodporúča. 73 % liečiv nevykazovalo žiadne interakcie vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru.

Záver: Podávanie nirmatrelviru/ritonaviru je limitované vysokou prevalenciou liekových interakcií. Táto práca sumarizuje všetky klinicky významné interakcie a má prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Kľúčové slová: nirmatrelvir/ritonavir, interakcie liekov, optimalizácia farmakoterapie, farmaceut.

Clinically relevant drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients on chronic pharmacotherapy

Introduction: Nirmatrelvir/ritonavir is indicated for the treatment of COVID-19 disease in high-risk patients. Its administration is limited by the significant effect of ritonavir

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(1):5-13

<https://doi.org/10.36290/far.2025.018>

Článek přijat redakcí: 18. 9. 2024

Článek přijat k tisku: 13. 1. 2025

PharmDr. Zuzana Mačková, PhD.

zuzana.mackova@uvlf.sk

on the CYP enzyme system and its isoforms. Ritonavir potentiates the effect of concomitantly administered nirmatrelvir and it also causes pharmacotherapeutic complications in patients on chronic drug therapy.

Aim: To identify drug-drug interactions of nirmatrelvir/ritonavir with drugs from different ATC groups used in chronic pharmacotherapy, to assess the risk of potential drug-drug interactions and to summarize clinically relevant interactions and thereby contribute to the reduction of the risk of adverse effects of pharmacotherapy.

Methods: The study was conducted in the period from 1. 9. 2023 to 31. 12. 2023 in eight public pharmacies and at the Infectious Diseases Clinic at the University Hospital Nitra. Drug interactions were analyzed on the basis of data in SmPC and two drug databases called Lexicomp and Liverpool COVID-19 drug interactions checker.

Results: We identified mild to moderate drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in 22 % of the drugs, requiring patient monitoring or dosage adjustment. 5 % of the drugs showed severe drug interactions (domperidone, tamsulosin, diazepam, quetiapine, salmeterol), which are not recommended for use in this combination. 73 % of the drugs showed no interactions in relation to nirmatrelvir/ritonavir.

Conclusion: Administration of nirmatrelvir/ritonavir is limited by the high prevalence of drug-drug interactions. This study summarizes clinically relevant interactions and may help to reduce the risk of adverse drug effects due to interactions.

Key words: nirmatrelvir/ritonavir, drug-drug interactions, pharmacotherapy optimising, pharmacist.

Úvod

Zavedením novej kombinácie liečiv nirmatrelvir a ritonavir sa rozšírili možnosti ambulantnej terapie ochorenia COVID-19 vysokorizikových pacientov, ktorá je však limitovaná výrazným ovplyvnením enzýmového systému CYP a jeho izoformami ritonavírom. Ritonavir potencie účinok súčasne podávaného nirmatrelviru, na druhej strane môže zapríčiniť farmakoterapeutické komplikácie u pacientov s chronickou farmakoterapiou a polypragmáciou (1, 2, 3).

Nirmatrelvir/ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, preto jeho súčasné podávanie s liekmi, ktorých metabolizmus je výrazne závislý od tohto izoenzýmu, vedie k významnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií liečiv, ktoré môže smerovať k závažným až život ohrozujúcim interakciám. Nirmatrelvir/ritonavir má vysokú afinitu k transportnému systému P-glykoproteínu, na ktorý pôsobí inhibične. Liečivá, ktoré sú jeho substrátmi, môžu vykazovať zvýšenú expozíciu. Pri nich je potrebné zvážiť zníženie dávky a monitorovať účinnosť a bezpečnosť farmakoterapie. Nirmatrelvir/ritonavir inhibuje CYP2D6 a indukuje glukuronidáciu a oxidáciu cestou CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 a 2C19, čím môže dôjsť k zníženiu systémovej expozície týmto liekom. Účinok na inhibíciu alebo indukciu enzýmových systémov odznieva 72 hodín od poslednej dávky nirmatrelviru/ritonaviru (4).

Najčastejšími komorbiditami u pacientov s ochorením COVID-19 sú kardiovaskulárne, metabolické ochorenia a psychické poruchy (5, 6, 7). Liečba chronických ochorení si vyžaduje súbežné užívanie viacerých liečiv a tým

narastá riziko liekových interakcií. Včasná identifikácia kombinácie liekov s rizikom interakcie alebo potenciálnych liekových interakcií a ich manažment sú kľúčové aspekty na zachovanie účinnosti a bezpečnosti antivirovej liečby, ako aj súčasné užívanie farmakoterapie na liečbu chronických ochorení (8).

Výskyt liekových interakcií s nirmatrelvirom/ritonavírom možno očakávať pri liečivách, ktoré sa intenzívne metabolizujú prostredníctvom CYP3A4, majú úzku terapeutickú šírku a ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu. Na správnu interpretáciu liekových interakcií je dôležité zohľadniť kľúčové faktory, ktoré zvyšujú klinickú relevanciu potenciálnej interakcie (9).

Pred začatím farmakoterapie kombináciou nirmatrelviru s ritonavírom je potrebná analýza kompletnej liekovej anamnézy pacienta a vyhodnotenie potenciálnych liekových interakcií. Ich správna interpretácia je kľúčová, nakoľko nie všetky sú klinicky významné a nie všetky musia nevyhnutne viesť k poškodeniu zdravia pacienta. Na druhej strane je potrebné zvážiť prínos antivirovej liečby, ako aj jej riziká spojené s možným výskytom liekových interakcií. V prípade, že sa očakáva výskyt klinicky významných interakcií, je potrebná optimalizácia farmakoterapie pacienta v zmysle prevencie zlyhania farmakoterapie chronických ochorení alebo antivirovej liečby. Prehľadný postup manažmentu liekových interakcií je zobrazený na obrázku 1 (8, 9).

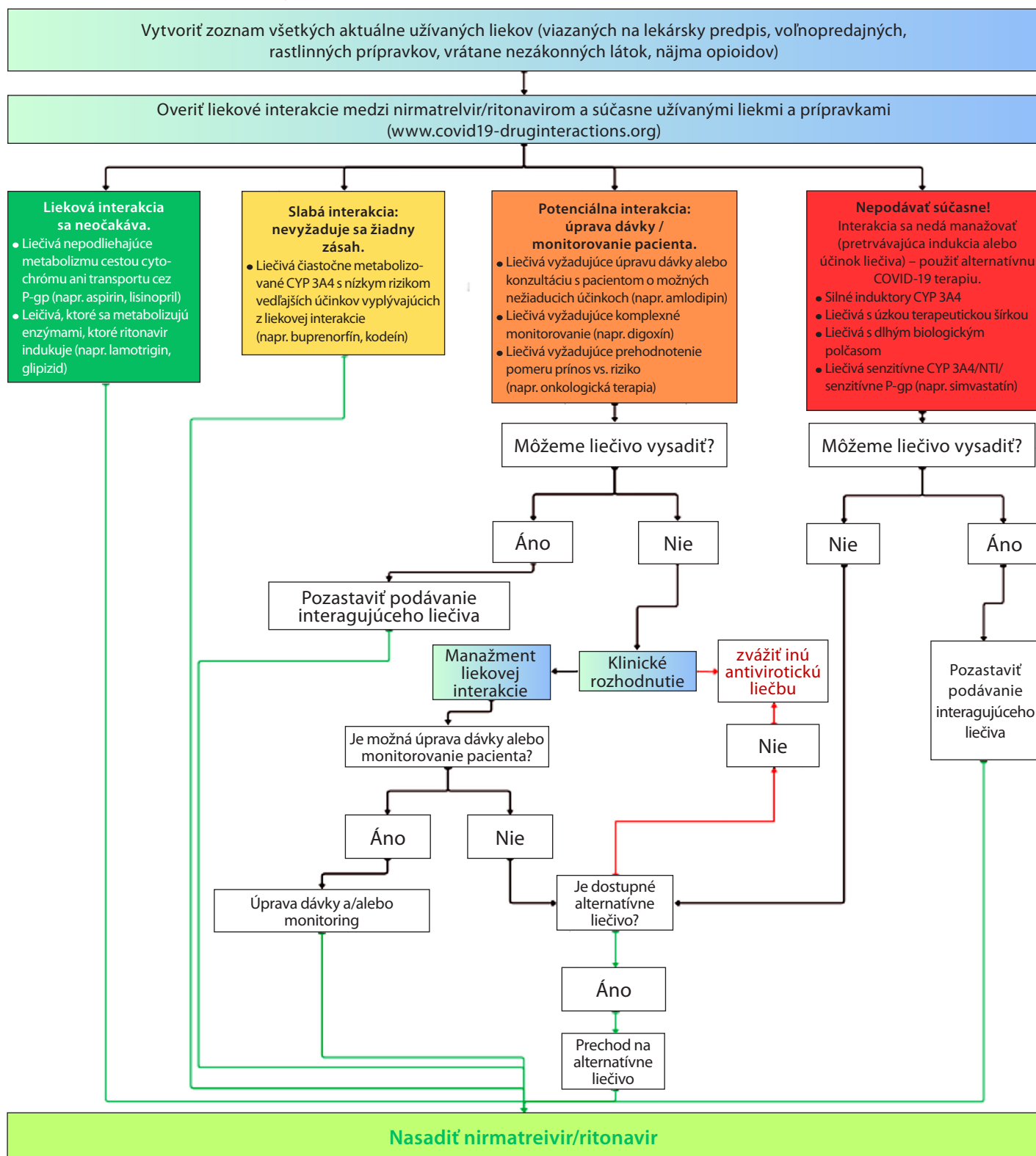
Manažment liekových interakcií pri farmakoterapii nirmatrelvirom/ritonavírom je limitovaný niekoľkými faktormi:

- obmedzené možnosti na monitorovanie klinického stavu pacienta mimo zdravotníckeho zariadenia,
- extrapolácia výsledkov klinických štúdií s ritonavírom ako liečivom na dlhodobú terapiu ochorenia HIV, čím údaje nemusia bezprostredne zodpovedať krátkodobému podávaniu ritonaviru pri liečbe ochorenia COVID-19,
- neúplná lieková anamnéza pacienta pred indikáciou kombinovaného lieku nirmatrelvir/ritonavir a nerozpoznanie potenciálnych liekových interakcií (8, 9).

Na zorientovanie sa v problematike liekových interakcií a ich riešení boli v zahraničí vypracované odborné usmernenia určené pre zdravotníckych pracovníkov s cieľom zvýšiť bezpečnosť a účinnosť kombinovanej antivirovej farmakoterapie podávaním nirmatrelviru/ritonaviru (10–15). U nás doteraz nebolo publikované obdobné odborné odporúčanie.

Cieľ práce

- Analýza farmakoterapie pacientov s akútnym ochorením COVID-19 z hľadiska výskytu liekových interakcií medzi kombinovaným liekom nirmatrelvir/ritonavir a chronicky užívanými liekmi.
- Vyhodnotenie rizika a úrovne klinickej významnosti potenciálnych interakcií.
- Vypracovať prehľad potenciálnych interakcií z rôznych zdrojov kombinovaného antivirovika nirmatrelvir/ritonavir s liekmi z rôznych ATC skupín.

Obr. 1. Algoritmus manažmentu liekových interakcií pri podávaní kombinovaného lieku nirmatrelvir/ritonavir (spracované podľa 8)

■ Sumarizáciou všetkých klinicky významných interakcií prispieť k zníženiu rizika nežiaducich účinkov farmakoterapie v dôsledku interakcií.

Metodika práce

Štúdia prebiehala v období od 1. 9. 2023 do 31. 12. 2023 v ôsmich verejných lekárňach a na

Infekčnej klinike vo Fakultnej nemocnici Nitra. Liekové interakcie sme analyzovali na základe údajov v SmPC, licencovanej liekovej databázy Lexicomp (10) a voľne dostupnej liekovej databázy, tzv. Liverpool COVID-19 drug interactions checker (16).

Do štúdie sa zaradilo celkovo 108 pacientov s chronickými ochoreniami vo veku od 39

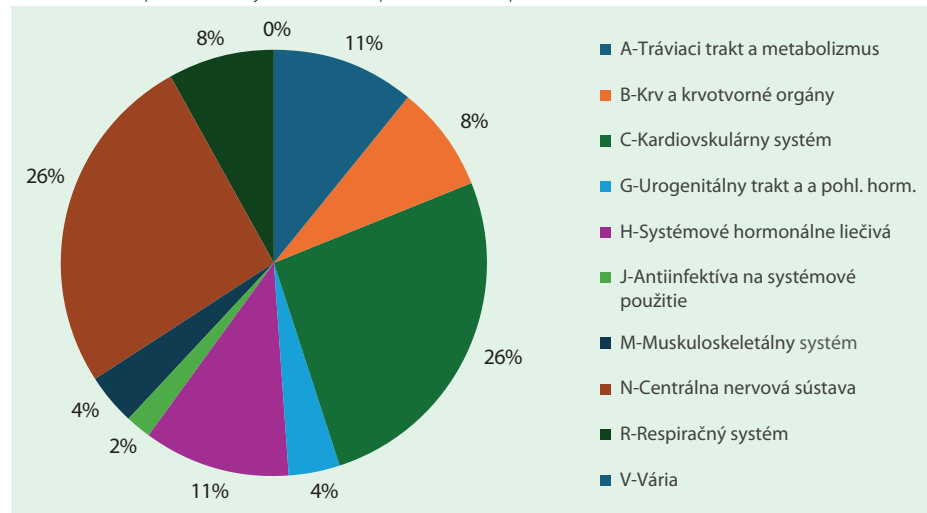
do 85 rokov (priemerný vek 71,45 rokov $\pm$ SD 10,2 rokov). U týchto pacientov sa súbežne indikoval liek nirmatrelvir/ritonavir na liečbu ochorenia COVID-19. Respondenti s neúplnou liekovou anamnézou boli vylúčení (N = 34). Demografické údaje a liekovú anamnézu sme získali z dispenzačných záznamov lekárenských softvérov (WinLSS a NRSYS)

verejných lekární a z nemocničného informačného systému Xanta, ktoré poskytovali lekárenskú a ústavnú starostlivosť zaradeným pacientom.

Výsledky

Výskyt liekových interakcií podľa ATC skupín liekov, ktoré užívali naši pacienti, znázorňuje graf 1. Výsledky analýzy liekových interakcií sú spracované v tabuľkách 1 – 3. Zo všetkých posudzovaných liečiv sme pri 22 % identifikovali mierne až stredne závažné liekové interakcie, ktoré vyžadujú monitorovanie pacienta alebo úpravu dávkového režimu. 5 % liečiv vykazovalo závažné liekové interakcie

Graf 1. Zastúpenie liekových interakcií podľa ATC skupín



Tab. 1. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta

MONITOROVACIA TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Spazmoanalgetické kombinácie				
Metamizol + pitofenón	Neuvádza	Súčasné podávanie metamizolu s N/R môže ↑ koncentráciu metamizolu (inhibíciou CYP3A4 ritonavírom) a zároveň ↓ koncentráciu ritonaviru (indukcia CYP3A4 metamizolom)	Metamizol ako induktor CYP3A4 môže ↓ sérovú koncentráciu N/R a ↓ antivirotický účinok	Vyhnuť sa súčasnému podávaniu metamizolu N/R. Zvoliť alternatívne vhodné analgetikum
Vhodná alternatíva: kyselina acetylsalicylová, butalbital, celekoxib, diklofenak, etorikoxib, ibuprofén, indometacín, ketoprofén, meloxicam, nabumetón, naproxén, nimesulid, paracetamol, remifentanyl, tapentadol				
Urologiká				
Solifenacín	Neuvádza	Predpokladá sa ↑ expozície solifenacínom	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií solifenacínu v dôsledku inhibície CYP3A4	Redukovať dávku solifenacínu na 5 mg/deň. Návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný 3 dni po ukončení liečby ritonavírom
Vhodná alternatíva: tropsium				
Kortikoidy na systémové použitie				
Prednizolón	Pri súbežnom podávaní prednizolónu s ritonavírom sa odporúča monitorovať terapeutický účinok a NÚ	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií prednizolónu. Interakcia nie je klinicky významná pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní). Úprava dávkovania nie je potrebná	Inhibíciou CYP3A4 môže dôjsť k ↑ sérových koncentrácií prednizolónu. Pri krátkodobom podávaní N/R (≤ 5 dní) sa neočakáva rozvoj NÚ kortikoidov	Pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní) nie je potrebná úprava dávky
Betametazón	Neuvádza	Pri súbežnom užívaní N/R a betametazónu (≥ 10 dní) môže dôjsť k ↑ koncentrácií betametazónu. Pri chronickom užívaní inhalačných kortikoidov (≥ 3 mesiace) v tejto kombinácii hrozí riziko rozvoja Cushingovho syndrómu, resp. adrenálna supresia	Môže dôjsť k ↑ sérových koncentrácií betametazónu v dôsledku inhibície CYP3A4. Pri krátkodobom súčasnem podávaní (≤ 5 dní) sa rozvoj NÚ betametazónu neočakáva	Monitorovať pacienta pre možný výskyt NÚ kortikoidov. Zvážiť použitie kortikoidov s nižším interakčným potenciálom – prednizón, prednizolón
Hydrokortizón			↑ sérové koncentrácie hydrokortizónu (inhibíciou CYP3A4), riziko Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek je pomerne nízke pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní)	Monitorovať pacienta pre ↑ výskyt NÚ hydrokortizónu. Úprava dávky nie je potrebná
Dexametazón	Ritonavir inhibuje CYP3A a je možné ↑ plazmatických koncentrácií dexametazónu. Pri súbežnom používaní dexametazónu s ritonavírom sa odporúča monitorovať terapeutický efekt a NÚ	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií dexametazónu v dôsledku inhibície CYP 3A4, pri dávke > 16 mg/deň a liečbe N/R ≥ 10 dní. Pri krátkodobom podávaní N/R (≤ 5 dní) je riziko minimálne	Potenciálne ↑ sérových koncentrácií dexametazónu v dôsledku inhibície CYP3A4. Pri liečbe N/R v trvaní ≤ 5 dní je riziko rozvoja Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek nízke, je potrebné zvážiť potenciálne prínosy súčasného podávania dexametazónu a silných inhibítorov CYP3A4 oproti riziku systémových NÚ kortikosteroidov	Monitorovať NÚ dexametazónu, ak je potrebné, redukovať dávku na polovicu. Návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný najskôr 3 dni po ukončení antivirotickej terapie

Tab. 1. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta – pokračovanie

MONITOROVACIA TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Liečba štítnej žľazy				
Levotyroxín		Pri krátkodobom podávaní rito- naviru (≤ 5 dní) – bez obmedzenia		
	Je potrebné monitorovať TSH aspoň prvý mesiac po začatí a/alebo ukončení liečby ritonavírom	Levotyroxín je metabolizovaný dejdináciou a glukuronidáciou. V prípade dlhšieho podávania ritonaviru (> 10 dní) sa predpokladá indukcia glukuronidácie ritonavírom a urýchlenie eliminácie levotyroxínu. Pri súčasnom podávaní ritonaviru a levotyroxínu boli zaznamenané prípady hypotyreoidizmu	Potenciálne ↓ terapeutického účinku levotyroxínu, je nutné monitorovať príznaky hypotyreózy. Na dosiahnutie eutyroidného stavu môže byť potrebné ↑ dávky, hoci indukcia metabolizmu levotyroxínu ritonavírom je zanedbateľná pri krátkodobej liečbe (≤ 5 dní)	Úprava dávky levotyroxínu nie je nevyhnutná, odporúča sa monitorovať koncentrácie TSH aspoň 1 mesiac po začatí/ukončení liečby ritonavírom
Antiinfektíva na systémové použitie				
Klaritromycín	Súbežné podávanie klaritromycínu a ritonaviru u pacientov s normálnou funkciou obličiek nevyžaduje ↓dávky klaritromycínu. Pri podávaní dávok klaritromycínu > 1 g/deň sa neodporúča jeho súbežná liečba ritonavírom	Potenciálne ↑ expozície klaritromycínom. Odporúča sa úprava dávky v závislosti od renálnych funkcií	Proteázové inhibítory môžu ↓ sérové koncentrácie aktívneho metabolitu klaritromycínu a zároveň ↑ sérové koncentrácie samotného klaritromycínu. Je potrebná úprava dávkovania	Ponechať pôvodnú dávku klaritromycínu u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami. Nepodávať dávku > 1 g/deň. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná redukcia dávky (u pacientov s klírensom kreatinínu 30 – 60 ml/min o 50%, u pacientov pod 30 ml/min až o 75 %). Monitorovať nežiaduce účinky klaritromycínu (predĺženie QT intervalu, ventrikulárna arytmia)
Vhodná alternatíva: amikacín, ampicilín, kapreomycín, cefalexín, cefazolín, cefepim, cefotaxím, ceftazidím, ceftriaxón, cefuroxím, chloramfenikol, klofazimín, kloxacilín, cykloserín, dapson, doxycyklin, ertapeném, etambutol, etionamid, flukloxacilín, etambutol, etionamid, flukloxacilín, kyselina fusidová (topické použitie), gentamicín, imipeném/cilastatin, izoniazid, kanamycín, levofloxacin, linezolid, meropeném, metronidazol, moxifloxacin, nitrofurantoin, ofloxacin, para-aminosalicylová kyselina, penicilíny, piperacilín, pyrazinamid, rifaximín, spektinomycín, streptomycín, sulfadiazín, tazobaktám, vankomycín				
Antiflogistiká a antireumatiká				
Piroxikam	↓ expozícia piroxikamu z dôvodu indukcie CYP2C9 pri kombinácii s N/R	Hoci sa významná interakcia neočakáva, súčasné podávanie je kontraindikované pre možné NÚ piroxikamu (vážny respiračný útlm a hematologické abnormality). Piroxikam je metabolizovaný CYP2C9 a ritonavir je slabý induktor tohto izoenzymu	Bez INT	Zvoliť iné antiflogistikum
Vhodná alternatíva: kyselina acetylsalicylová, celekoxib, diklofenak, etorikoxib, ibuprofén, indometacín, ketoprofén, ketorolac, kyselina mefenámová, meloxicam, naproxén, nimesulid, paracetamol, remifentanyl				
Myorelaxanciá				
Tizanidín	Neuvádza	Pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní) tizanidínu s N/R sa interakcia neočakáva	Bez INT	
		Pri podávaní ritonaviru ≥ 10 dní sa očakáva potenciálna interakcia. Tizanidín je metabolizovaný CYP1A2, ritonavir je slabý induktor tohto izoenzymu a môže dôjsť k ↓ koncentrácii tizanidínu	Bez INT	Je možné ↑ dávku tizanidínu, ak je to indikované
Vhodná alternatíva: alkurónium, cisatracurium, suxametonium, vekurónium, resp. z ďalších farmakologických skupín desflurán, enflurán, efedrin, halotan, isoflurán, metokarbamol, oxid dusný, sevoflurán, tetrakain, tiopental; pri krátkodobej liečbe N/R (≤ 5 dní) je vhodnou alternatívou aj propofol				
Analgetiká				
Metamizol	Neuvádza	Súčasné podávanie metamizolu s N/R môže ↑ koncentráciu metamizolu (inhibíciou CYP s N/R a zároveň ↓ koncentráciu ritonaviru (indukcia CYP3A4 metamizolom)	Metamizol je induktor CYP3A4 a môže ↓ sérovú koncentráciu N/R, môže byť zoslabený terapeutický efekt antivirovej liečby	Vyhnuť sa súčasnému podávaniu. Zvoliť alternatívne vhodné analgetikum
Tramadol	Neuvádza	Ritonavir môže ↑ expozíciu trama- dolom, avšak zároveň môže blokovať aktiváciu na účinnejší metabolit	Potenciálne ↑ sérovej koncentrácie aktívnych metabolitov tramadolu a ↑ riziko NÚ	Monitorovať výskyt NÚ a sledovať možné zoslabenie analgetického účinku
Vhodná alternatíva: kyselina acetylsalicylová, butalbital, celekoxib, diklofenak, etorikoxib, ibuprofén, indometacín, ketoprofén, ketorolac, kyselina mefenámová, meloxicam, naproxén, nimesulid, paracetamol, remifentanyl				
Antiparkinsoniká				
Ropinirol	Neuvádza	Pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní): bez interakcie	Bez INT	
		Pri súbežnom podávaní týchto liečiv v trvaní > 10 dní → N/R môže induko- vať CYP1A2 a ↓ expozíciu ropinirolom		Monitorovať klinický účinok a v prípade potreby ↑ dávku
Vhodné alternatíva: amantadín, apomorfín, benserazid + levodopa, benztropín, biperidén, karbidopa, levodopa, pramipexol, rotigotín; pri krátkodobej liečbe ritonavírom (≤ 5 dní) je vhodnou alternatívou aj rasagilín				

Tab. 1. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta – pokračovanie

MONITOROVACIA TABUĽKA				
Nirmatrelvir/ ritonavir +	Liekové interakcie podľa databáz:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Anxiolytiká				
Alprazolam	Metabolizmus alprazolamu je inhibovaný na začiatku liečby ritonavírom. Je potrebná opatrnosť počas prvých niekoľkých dní súčasného užívania	Potenciálna inhibícia metabolizmu alprazolamu, ktorý však nemá signifikantný efekt na steady state	Môže dôjsť k ↑ sérovej koncentrácie alprazolamu ako výsledok inhibície CYP3A4 ritonavírom	Je potrebné opatrne ↓ dávku alprazolamu a monitorovať výskyt NÚ, najmä počas prvých dní súčasného užívania oboch liečiv
Hypnotiká, sedatíva				
Zolpidem	Zolpidem a ritonavir sa môžu užívať súbežne, môže však dôjsť k nadmernej sedácii	Zolpidem je metabolizovaný CYP3A4, v menšej miere aj CYP1A2 a 2C9 → môže dôjsť k ↑ expozícii zolpidemu	V dôsledku inhibície CYP3A4 môže dôjsť k ↑ sérových koncentrácií zolpidemu	Monitorovať NÚ (nadmerná sedácia), odporúča sa podávať najnižšiu možnú dávku zolpidemu
Zopiklón	Neuvádza	Zopiklón je metabolizovaný predovšetkým CYP3A4, menej cestou CYP2C8. Môže dôjsť k ↑ expozícii zopiklónom	Ritonavir je inhibítor CYP3A4 môže ↑ sérovú koncentráciu zopiklónu	Monitorovať NÚ (nadmerná sedácia). Počiatočná dávka pre dospelých nesmie presiahnuť 3,5 – 5 mg zopiklónu v tejto kombinácii
Vhodná alternatíva: bromazepam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam, zaleplón				
Antidepresíva				
Sertralín	Ritonavir pravdepodobne inhibuje CYP 2D6, čím potenciálne ↑ koncentrácie sertralínu	Pri krátkodobom užívaní tejto kombinácie (≤ 5 dní) sa neočakáva interakcia výskyt liekových interakcií	Bez INT	
		Pri dlhšom podávaní ≥ 10 dní N/R v kombinácii so sertralínom môže dôjsť k výraznému ↓ expozície sertralínom. Pravdepodobný mechanizmus: sertralín sa metabolizuje cestou CYP2B6 a menej významne CYP2C9, 2C19, 2D6 a 3A4. N/R indukuje CYP2B6, CYP2C9 a 2C19, zároveň však inhibuje CYP3A4		Monitorovať terapeutické účinky a NÚ sertralínu pri súčasnem podávaní oboch liečiv
Trazodón	Neuvádza	Potenciálne môže dôjsť k výraznému ↑ účinku trazodónu, nakoľko trazodón sa metabolizuje cestou CYP3A4	Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu trazodónu	Môže sa použiť s opatrnosťou, vhodné je ↓ dávku trazodónu a monitorovať NÚ (nauzea, hypotenzia, synkopa). Výrazné ↑↑ riziko predĺženia QT intervalu a riziko Torsades de pointes!
Vhodná alternatíva: citalopram, desvenlafaxín, duloxetín, escitalopram, lítium, milnacipran, fenelzín; pri krátkodobom podávaní (≤ 5 dní) N/R možno použiť aj agomelatín				
Antipsychotiká				
Risperidón	Ritonavir potenciálne inhibuje CYP 2D6 a tým ↑ koncentrácie risperidónu	Bez INT	Bez INT	Odporúča sa monitorovať terapeutický účinok a NÚ risperidónu pri súbežnom podávaní týchto liečiv
Olanzapín	Neuvádza	N/R môže ↓ sérovú koncentráciu olanzapínu pre indukciu CYP1A2, ktorý zasahuje do metabolizmu olanzapínu	Bez INT	Monitorovať pacienta pre možnému ↓ účinku olanzapínu. Úprava dávky nie je potrebná
Liečivá proti demencii				
Donepezil	Neuvádza	Potenciálna slabá interakcia, donepezil sa metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4, menej CYP 2D6. Môže dôjsť k ↑ expozície donepezilom		Úprava dávky nie je potrebná
Respiračný systém				
Budezonid/flutikazón	Súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži riziko systémových NÚ podávaných kortikosteroidov	Pri dlhšom podávaní N/R ≥ 10 dní v kombinácii s inhalačnými kortikosteroidmi – možné ↑ sérových koncentrácií kortikoidov	Ritonavir inhibuje CYP3A4, potenciálne ↑ sérovej koncentrácie kortikoidov, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A (budezonidu/flutikazónu)	Monitorovať NÚ kortikoidov, pri ich ↑ expozícii sa odporúča zväčšiť ↓ dávky glukokortikoidu s dôkladným sledovaním lokálnych a systémových účinkov, resp. zmeniť liečbu na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón) Pozn.: V prípade vysadenia glukokortikoidov je potrebné postupne ↓ dávky počas dlhšieho obdobia

INT – interakcia, N/R – nirmatrelvir/ritonavir, NÚ – nežiaduci účinok

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹, Liverpool COVID-19 drug interactions checker², Lexicomp³

Tab. 2. Závažné liekové interakcie alebo kontraindikácie, pri ktorých sa vyžadujú zásadné intervencie alebo zmena farmakoterapie

INTERVENČNÁ TABUĽKA				
Nirmatrelvir a ritonavir+	Liekové interakcie podľa:			Odporúčanie a manažment liekovej interakcie ^{1, 2, 3}
	SPC Paxlovidu ¹	Covid19-druginteractions.org ²	Lexicomp ³	
Liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy				
Domperidón	Neuvádza	Súčasné podávanie sa neodporúča! Domperidón sa metabolizuje CYP3A4. Súčasné podávanie môže ↑ expozíciu domperidónom a ↑ riziko kardiovaskulárnych NÚ domperidónu	Súčasné podávanie je kontraindikované!	Prerušiť užívanie domperidónu počas liečby N/R, návrat k farmakoterapii 3 dni po ukončení podávania N/R
Urogenitálny systém				
Tamsulosín	Neuvádza	Tamsulosín je metabolizovaný CYP3A4, menej významne CYP2D6. Pri súčasnom užívaní možno očakávať ↑ expozície tamsulosínom	Táto kombinácia je kontraindikovaná! Silné inhibítory CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu tamsulosínu	Prerušiť podávanie tamsulosínu, návrat k farmakoterapii 3 dni po ukončení terapie N/R. Alternatívou je podávať tamsulosín v dávke 0,4 mg každý druhý deň. Je odporúčané monitorovať klinické príznaky hypotenzie. Vhodná alternatíva: finasterid
Anxiolytiká				
Diazepam	Súbežné používanie ritonaviru pravdepodobne ↑ plazmatické koncentrácie diazepam – ide o kontraindikáciu	Súčasné podávanie je kontraindikované! Inhibíciou CYP3A4 a CYP2C19 dochádza k ↑ sérových koncentrácií diazepam a hrozí výrazná sedácia a respiračný útlm. Tento účinok je znásobený dlhým biologickým polčasom aktívnych metabolitov diazepam	N/R môžu ↑ aj ↓ sérovú koncentráciu diazepam, keďže ritonavir je inhibítor CYP3A4 a CYP2C19, ktoré zasahujú do metabolizmu diazepam a môže zosilniť sedatívne účinky diazepam	Prerušiť podávanie diazepam počas liečby N/R, návrat k farmakoterapii je možný opäť 3 dni po ukončení antivirotickej liečby
Antipsychotiká				
Kvetiapín	V dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom sa očakáva ↑ koncentrácií kvetiapínu. Súbežné podávanie N/R a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže ↑ toxicitu kvetiapínu	Súčasné podávanie sa neodporúča! Silné inhibítory CYP3A4 vedú k ↑ plazmatických koncentrácií kvetiapínu	Inhibítory CYP3A4 môžu ↑ sérovú koncentráciu kvetiapínu. Odporúča sa redukovať dávku kvetiapínu až na jednu šestinu pôvodnej dávky a po vysadení N/R zvýšiť dávku 6-násobne	Ak je to možné, vyhnúť sa súčasnému podávaniu kvetiapínu a N/R. U pacientov s rizikom destabilizácie stavu je nutné ↓ dávku na jednu šestinu pôvodnej dávky po začatí liečby a podľa potreby sa opatrne titruje. Návrat k pôvodnému dávkovaniu sa odporúča 3 dni po ukončení terapie N/R
Respiračný systém				
Salmeterol	Ritonavir inhibuje CYP3A4 a v dôsledku toho sa očakáva výrazné ↑ plazmatických koncentrácií salmeterolu. Preto sa súbežné používanie neodporúča!	Súčasné podávanie sa neodporúča! Hrozí ↑↑ riziko kardiovaskulárnych NÚ (palpitácie, sínusová tachykardia a predĺženie QT intervalu)	Kombinácia je kontraindikovaná! Môže dôjsť k ↑ koncentrácii salmeterolu v sére, nakoľko N/R inhibuje CYP3A4. Je nutné vyhnúť sa používaniu salmeterolu	Táto kombinácia je kontraindikovaná! Je nutné zvoliť iné antivirotikum alebo bronchodilatancium
Vhodné alternatíva: aklidiniumbromid, formoterol, glykopyroniumbromid, idakaterol, ipratropiumbromid, montelukast, olodaterol, roflumilast, salbutamol, terbutalín, tiotropiumbromid, umeklidiniumbromid, vilanterol				
N/R – nirmatrelvir/ritonavir				
Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid ¹ , Liverpool COVID-19 drug interactions checker ² , Lexicomp ³				

(domperidón, tamsulosín, diazepam, kvetiapín, salmeterol), preto sa ich užívanie v tejto kombinácii neodporúča. 73 % liečiv nevykazovalo žiadne interakcie vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru.

Diskusia

Z celého súboru posudzovaných liečiv sme zaznamenali najvyšší výskyt liekových interakcií pri liečivách ovplyvňujúcich kardiovaskulárny systém (26 %, N = 12), nervový systém (26 %, N = 12), gastrointestinálny trakt (11 %, N = 5) a muskuloskeletálny systém (11 %, N = 5). V našom prvom príspevku sme sa zamerali na vyhodnotenie liekových interakcií

medzi liekmi indikovanými na liečbu kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus 2. typu a nirmatrelvirom/ritonavírom. V tomto článku sa zameriavame na všetky ostatné liečivá, ktoré pacienti užívali v chronickej liečbe. Naše zistenia korešpondujú s výsledkami štúdie Cantudo-Cuenca (7), ktoré zaznamenali najvyššiu prevalenciu liekových interakcií pri liekoch ovplyvňujúcich kardiovaskulárny systém (38,4 %), nervový systém (27,6 %) a gastrointestinálny trakt (15,3 %).

Súbežné užívanie nirmatrelviro/ritonaviru s antidepresívami vykazovalo mierne alebo stredne závažné interakcie. *Sertralín* je metabolizovaný cestou CYP3A4, 2C19, 2B6 a je

substrátom P-glykoproteínu. V dôsledku inhibície CYP2D6 sa očakáva zvýšenie koncentrácií sertralínu (aj jeho hlavného metabolitu N-desmetylsertalínu) a viacerých antidepresív (17). Štúdia Marzolini a Gibbons (2016) (18) uvádza, že klinicky relevantná interakcia sa neočakáva pri liečivách metabolizovaných CYP2D6 (napr. antidepresíva), pretože nízke dávky ritonaviru len mierne inhibujú tento enzým. Interakcia sertralínu s nirmatrelvirom/ritonavírom nie je klinicky významná a kombinácia týchto liekov sa považuje za bezpečnú (9, 19).

Antiepileptiká v našom súbore pacienti neužívali. Antiepileptiká patria medzi lieky s vysokým interakčným potenciálom, pre ich bezpečné

Tab. 3. Liečivá, ktoré nevykazujú potenciálne liekové interakcie podľa liekových databáz na hodnotenie liekových interakcií^{2,3}

SUMÁRNA TABUĽKA LIEČIV*, KTORÉ NEVYKAZUJÚ LIEKOVÉ INTERAKCIE S NIRMATRELVIROM/RITONAVIROM ^{2,3}	
Antagonisty H ₂ receptorov	famotidín
Prostaglandíny	misoprostol
Inhibítory protónovej pumpy	omeprazol, pantoprazol, ezomeprazol
Liečivá na funkčné gastrointestinálne poruchy	butylskopolamín, itoprid, simetikón, dolasetrón, cyklizín, metoklopramid, ondasetrón, prochlórperazín, (dronabinol – pri podávaní N/R 5 dní) ²
Antidiarhoiká, črevné antiinfektíva a antiflogistiká	diosmektit, difenoxylát, mesalazín
Digestíva vrátane enzýmov	pankreatín
Minerálne doplnky	kálium aspartát, magnézium aspartát
Hepatoprotektíva	silymarín
Urogenitálny systém	finasterid, mirabegron
Kortikoidy na systémové použitie	prednizón, metylprednizolón
Antiinfektíva na systémové použitie	amoxicilín a kyselina klavulánová, azitromycín, cefixím, cefuroxím, ciprofloxacín, fidaxomicín, flukonazol, trimetoprim/sulfametoxazol ^{2,3}
Antiflogistiká a antireumatiká	diklofenak, aceklofenak, ketoprofén, meloxicam, naproxén ^{2,3}
Myorelaxanciá	tolperizón ³
Antiuratiká	alopurinol
Analgetiká	paracetamol
Antipsychotiká	tiaprid ²
Antidepresíva	citalopram, escitalopram, venlafaxín ^{2,3}
Antiparkinsoniká	karbidopa, levodopa, rasagilín, pramipexol ^{2,3} (pri súčasnom podávaní karbidopy a levodopy je možné zosilnenie účinku levodopy)
Anxiolytiká	bromazepam, oxazepam, tofizopam ^{2,3}
Antiepileptiká	gabapentín ^{2,3}
Liečivá proti demencii	Ginkgo biloba L. EGb761, memantín, rivastigmín ^{2,3}
Nootropiká	piracetam ^{2,3}
Antihistaminiká	cetirizín, bisulepín ^{2,3}
Antiusiká, expektoranciá	ambroxol, acetylcysteín, erdoesteín, kodeín ^{2,3}
Dekongestíva	oxymetazolín
Antiašmatiká	formoterol, ipratropiumbromid, olodaterol, salbutamol, tiotropium ^{2,3}
Iné	cholecalciferol, chlorid draselný, chlorid vápenatý, kyselina askorbová, nezmydliteľný avokádový a sójový olej ³

N/R – nirmatrelvir/ritonavir

Poznámka: *Ide o liečivá, pri ktorých chýba informácia o potenciálnom výskyt liekových interakcií v SmPC Paxlovidu v časti Liekové interakcie¹

Na hodnotenie liekových interakcií boli použité databázy: SmPC Paxlovid¹, Liverpool COVID-19 drug interactions checker², Lexicomp³

podávanie sa odporúča terapeutické monitorovanie koncentrácií liečiv. *Fenytoín*, *fenobarbital* a *pentobarbital* sú silnými induktormi CYP3A4, čo môže spôsobiť pokles plazmatických koncentrácií nirmatrelviru/ritonaviru a viesť k zlyhaniu antivirovej liečby. V prípade *klobazamu* sa odporúča redukcia dávky. Pri súčasnom podávaní *valproátu* alebo jeho derivátov postačuje dôkladné monitorovanie pacienta (20).

Liečivá ovplyvňujúce gastrointestinálny trakt vo všeobecnosti nevykazujú klinický významné liekové interakcie vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru. V našom súbore užívali pacienti *domperidón*, ktorý je podľa SmPC a liekovej databázy Lexicomp kontraindikovaný pri súbežnom podávaní s kombinovaným antivirokom. Pri tejto kombinácii môže dôjsť k vystupňovaniu kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (10, 16). Pacienti v našom súbore síce *loperamid* v kombinácii s nirmatrelvirom/ritonavirou neužívali, ale je dôležité spomenúť ho z dôvodu očakávanej interakcie. *Loperamid* je

často užívaným liekom na samoliečbu hnačky, a keďže je dostupný bez lekárskeho predpisu, predpisujúci lekár nemusí byť od pacienta informovaný o jeho užívaní. V dôsledku inhibície CYP3A4 sa očakáva zvýšenie expozície *loperamidom*, ktoré môže viesť spolu s narušenou rovnováhou elektrolytov v dôsledku hnačky až k rozvoju závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (9, 16). Je kľúčové, aby do hodnotenia potenciálnych interakcií boli vždy zahrnuté aj lieky, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Dlhodobé podávanie systémových kortikoidov súčasne s ritonavirou so sebou prináša riziko adrenálnej supresie a rozvoja Cushingovho syndrómu u pacientov s ochorením HIV (21). U hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19 má pritom prospešné účinky súbežné podávanie *dexametazónu*, ktorý potláča nepriemeranú zápalovú reakciu vyvolanú prítomnosťou vírusu COVID-19 (22, 23, 24). U ambulantne liečených pacientov sa podávanie systémových

kortikoidov nepreferuje pre nedostatok údajov o ich bezpečnosti (25, 26, 27). Súbežná kombinácia systémových kortikoidov s nirmatrelvirom/ritonavirou v režime 5 dní sa podľa dostupných údajov považuje za bezpečnú terapiu. Odporúča sa pritom monitorovať pacienta pre potenciálny výskyt nežiaducich účinkov. Ak je potrebné, je možné zredukovať dávku *dexametazónu* o 50%, pričom návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný najskôr 3 dni po poslednej dávke nirmatrelviru/ritonaviru (10, 16).

Pri inhalačnom podaní kortikoidov dochádza k ich absorpcii cez sliznicu orofaryngu, dýchacích ciest a gastrointestinálneho traktu do systémového obehu a hrozí manifestácia nežiaducich účinkov (28). Keďže väčšina inhalačných a intranazálnych steroidov sa metabolizuje pomocou CYP3A4, pri súčasnom podávaní ritonaviru môže dochádzať k zvýšeniu sérových koncentrácií kortikoidov, čo môže viesť ku klinicky významným interakciám. Krátkodobá kombi-

novaná terapia nirmatrelvirom/ritonaviirom a inhalačnými kortikoidmi v trvaní 5 dní je preferovaná v manažmente astmy (obzvlášť závažnej formy). Výhody tejto kombinovanej farmakoterapie sú preukázané a prevažujú nad rizikami spojenými s prerušením podávania inhalačných kortikoidov (29).

Riziko závažných liekových interakcií sme identifikovali pri kombinácii nirmatrelviru/ritonaviru s diazepamom, kvetiapiénom, domperidónom, tamsulosínom a salmeterolom. V prípade diazepamu a kvetiapiínu je ich súbežné podávanie kontraindikované podľa SmPC a liekovej databázy Lexicomp. Ide o silnú inhibíciu CYP3A4 ritonaviirom, ktorá výrazne prehlbuje sedatívne účinky diazepamu a zvyšuje toxicitu kvetiapiínu. Diazepam je možné podať rektálne, vtedy je nižšia závislosť od metabolizmu liečiva cestou CYP3A4, v indi-

kácii pre urgentné ukončenie dlhotrvajúceho epileptického záchvatu (30). Pri kombinácii domperidónu s ritonaviirom významne narastá riziko vzniku závažných arytmií, ktoré sú klinicky veľmi významné (31, 32, 33). Súbežné podávanie salmeterolu s nirmatrelvir/ritonaviirom je vysoko rizikové, nakoľko už samotný salmeterol preukázateľne predlžuje QT interval (34) a zvyšuje riziko rozvoja ďalších kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov (palpitácie, sínusová tachykardia). Inhibícia CYP3A4 ritonaviirom a následné zvýšenie plazmatickej koncentrácie salmeterolu uvedené riziká znásobuje. Riziko rozvoja závažných kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov sa pri tejto kombinácii uvádza na úrovni 15 % (34). Pri začatí liečby nirmatrelvirom/ritonaviirom sa odporúča prerušiť podávanie salmeterolu a nahradiť ho bezpečnou alternatívou, napr. formoterolom.

Návrat k pôvodnej medikácii je možný 5 dní od ukončenia terapie ritonaviirom (34).

Záver

Podávanie kombinovaného antivirotika nirmatrelvir/ritonavir pacientom s chronickými ochoreniami je spojené so zvýšeným rizikom farmakoterapeutických komplikácií spôsobených liekovými interakciami. Vedomosti o mechanizme vzniku týchto interakcií, vyhodnotenie ich klinickej relevancie a návrh odporúčaných postupov na ich riešenie sú kľúčové k zabezpečeniu účinnej a bezpečnej farmakoterapie ochorenia COVID-19. Táto práca má slúžiť zdravotníckym pracovníkom na jednoduchú identifikáciu rizikových kombinácií liekov s najvyšším predpokladom interakcie a prispieť k optimalizácii farmakoterapie ambulantne liečených pacientov s ochorením COVID-19.

LITERATÚRA

- Săndulescu O, Apostolescu CG, Preotescu LL, et al. Therapeutic developments for SARS-CoV-2 infection – Molecular mechanisms of action of antivirals and strategies for mitigating resistance in emerging variants in clinical practice. *Front Microbiol.* 2023;14:1132501.
- Saravolatz L, Depcinski S, Sharma M. Oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2023;76(1):165-171.
- Kolář J, et al. Možnosti predchádzania a riešenia polypragmzie. *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):76-82.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Paxlovid. [Internet] [cited 2024 January 22]. Available from: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpenos-liekov/vakciny/vakciny-proti-covid-19/paxlovid-dokumenty?page_id=5792.
- Chen N, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513.
- Richardson S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;2052-2059.
- Cantudo-Cuenca MD, Gutiérrez-Pizarra A, Pinilla-Fernández, et al. Drug-drug interactions between treatment specific pharmacotherapy and concomitant medication in patients with COVID-19 in the first wave in Spain. *Scien Rep.* 2021;11(1):12414.
- Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Prescribing Nirmatrelvir-Ritonavir: how to recognize and manage drug-drug interactions. *Ann Intern Med.* 2022;175:744-746.
- Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Recommendation for the management of drug-drug interactions between the COVID-10 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) and comedications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(6):1191-1200.
- Lieková databáza Lexicomp, systém spoločnosti Wolters Kluwer Clinical Drug Information.
- Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, University of Waterloo School of Pharmacy. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid): What prescribers and pharmacists need to know. *Ontario COVID-19 Science Advisory Table.* 2022;3(58). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2022.03.58.3.0>.
- Shini Rubina SK, Anuba PA, Swetha B, et al. Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102451.
- Azanza R J, Mensa J, González del Castillo J, et al. Interactions listed in the Paxlovid fact sheet, classified according to risks, pharmacological groups, and consequences. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(4):357-361.
- Lemaître F, Grégoire M, Monchaud C, et al. SFPT Therapeutic Drug Monitoring and Treatment Personalization group (STP-PT) of the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT), French Pharmacovigilance Network (CRPV), ANRS-MIE AC-43 Clinical Pharmacology Committee, joint working group, SFPT Therapeutic Drug Monitoring and Treatment Personalization group (STP-PT) of the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT), French Pharmacovigilance Network (CRPV), & ANRS-MIE AC-43 Clinical Pharmacology Committee, joint working group (2022). Management of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir in patients treated for Covid-19: Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT). *Therapie.* 2022;77(5):509-521.
- IDSA COVID-19 Treatment and management guideline panel on behalf of the Infectious Diseases Society of America. Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians IDSA. 2022, Last Updated: May 6, 2022- Version 1.1. [Internet] Available from: <http://www.idsa.org/idsa-paxlovid-drug-interactions-resource-5-6-22-v1.1.pdf> (idsociety.org).
- Liverpool COVID-19 Interactions. COVID-19 Drug Interactions. 2024. [Internet] [cited 2024 January 12]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
- Súhrn charakteristických vlastností lieku Sertralin Actavis 100 mg. [Internet] [cited 2024 Jun 6]. Available from: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/sertralin-actavis-100-mg-636492.html#kap_5_1.
- Marzolini C, Gibbons S, Khoo S, et al. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug-drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1755-1758.
- Boppana U, Leonard T S, Jolayemi A, et al. Drug-Drug Interactions Between COVID-19 Treatments and Psychotropic Medications: An Updated Study. *Cureus.* 2023;15(12):e50469.
- Yalcin N, Allegaert K. COVID-19 and antiepileptic drugs: an approach to guide practices when nirmatrelvir/ritonavir is co-prescribed. *Eur J Clin Pharmacology.* 2022;78:1697-1701.
- Penzak S, Formentini E, Alfaro R, et al. Prednisolone Pharmacokinetics in the Presence and Absence of Ritonavir After Oral Prednisone Administration to Healthy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(5):573-580.
- Marrone A, Nevola R, Sellitto A, et al. Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of COVID-19 patients requiring supplemental O2 therapy: a prospective controlled non-randomized study. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e403-e409.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emerson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
- Keller MJ, Kitis EA, Arora S, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15:489-493.
- Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS. Evidence and hope during the pandemic. *JAMA.* 2020;324:1292-1295.
- Štefan M, Chrdle A, Husa P, Beneš J, Dlouhý P. Covid-19: diagnostika a léčba. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP (verze 06/10/2022). [Internet] Available from: https://infektologie.cz/Covid2019/DPcovid-19_SIL_0421.pdf.
- Wagner C. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;17(11):CD014963.
- Selroos O, Halme M. Effect of a volumatic spacer and mouth rinsing on systemic absorption of inhaled corticosteroids from a metered dose inhaler and dry powder inhaler. *Thorax.* 1991;46:891-894.
- Carr TF, Fajt ML, Kraft M. Treating asthma in the time of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):809-817.
- Noyman I, Ekstein D, Fahoum F. Using nirmatrelvir/ritonavir in patients with epilepsy: An update from the Israeli chapter of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2022;63:1276-1278.
- Woosley RL, Heise CW, Romero KA (www.CredibleMeds.org). QTDrugs List. [18. 5. 2017]. AZCERT, Inc., 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755, USA.
- Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf.* 2010;5:257-262.
- Doggrell SA, Hancox JC. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:131-138.
- Guhan AR, et al. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax.* 2000;55:650-656.