

Tab. 2. Liekové interakcie, pri ktorých sa odporúča monitorovať klinický stav pacienta – pokračování

Blokátory kalciového kanála				
Amlodipín	Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, očakáva sa ↑ plazmatickej koncentrácie amlodipínu	Amlodipín je metabolizovaný CYP3A4, preto sa predpokladá ↑ plazmatických koncentrácií pri súčasnom podávaní s ritonavírom	Očakáva sa ↑ plazmatickej koncentrácie amlodipínu a prehlbenie hypotenzie a toxicity liečiva	² Odporúča sa monitorovať terapeutické a nežiaduce účinky (monitorovať krvný tlak a výskyt závrátov a edému). Podľa potreby ↓ dávku na 50 %, resp. dočasne prerušiť liečbu amlodipínom. Návrat k pôvodnej dávke, resp. opätovné nasadenie amlodipínu sa odporúča najskôr o 3 dni po ukončení liečby N/R
Nitrendipín	Neuvádza	Nitrendipín je metabolizovaný cestou CYP3A4. Súčasné podávanie s ritonavírom môže ↑ koncentrácie nitrendipínu	Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, môže ↑ sérovú koncentráciu nitrendipínu a prehĺbiť hypotenziu a ↑ toxicitu liečiva	² Monitorovanie hypotenzie, závrátov, edémov. V prípade potreby dočasne pozastaviť užívanie, opäť sa môže nasadiť 3 dni po ukončení liečby N/R

Pozn.: Aj ostatné liečivá zo skupiny blokátorov kalciového kanála (diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, nitrendipín, verapamil) vykazujú interakčný potenciál vo vzťahu k nirmatrelviru/ritonaviru, pri ich užívaní je potrebné monitorovať klinický stav pacienta.¹

Liečivá ovplyvňujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém				
Irbesartan	Neuvádza	Irbesartan je metabolizovaný glukuronidáciou a oxidáciou predovšetkým cestou CYP2C9. Ritonavir je slabý induktor CYP2C9 a môže znížiť expozíciu irbesartanom	Bez INT	² Nie je potrebná úprava dávky
Valsartan	Neuvádza	Valsartan je substrátom pečenejých transportných systémov: OATP1B1 a MRP2. Plazmatické koncentrácie valsartanu sa môžu ↑ v dôsledku inhibície týchto transportérov ritonavírom	Bez INT	² Odporúča sa monitorovať krvný tlak pacienta pre potenciálne prehlbenie hypotenzie. Redukcia dávky pre krátkosť podávania ritonaviru nie je nutná. V prípade výskytu výraznej hypotenzie sa odporúča valsartan vysadiť

Vhodná alternatíva valsartanu – t.j. liečivá bez známej interakcie^{2a}: ambrisentan, amilorid, benazepril, bendroflumetiazid, bumetanid, kandesartan, kaptopril, chlortalidón, cilazapril, klonidín, dopamín, enalapril, epoprostenol, eprosartan, fosinopril, furosemid, glyceroltrinitrát, hydralazín, hydrochlorothiazid, eloprost, lisinopril, metyldopa, metolazón, moxonidín, nicorandil, olmesartan, perindopril, quinapril, ramipril, selexipag, nitroprusid sodný, spironolaktón, telmisartan, trandolapril, xipamid. Pri 5-dňovom podaní N/R možno použiť i: azilsartan, minoxidil, treprostinil.

Hypolipidemiká				
Atorvastatín	Odporúča sa používať naj↓ možné dávky atorvastatínu/rosuvastatínu	Atorvastatín je metabolizovaný CYP3A4, predpokladá sa ↑ jeho plazmatických koncentrácií pri súčasnom podávaní s N/R	N/R môže ↑ sérovú koncentráciu atorvastatínu a tým aj ↑ výskyt NÚL (rabdomyolýza, myalgia, myopatia)	^{1, 2} Odporúča sa prerušiť podávanie atorvastatínu pred začatím užívania N/R. Znova je možné nasadiť 3 dni po ukončení terapie antivirotikom. V prípade, že je podávanie nevyhnutné, odporúča sa redukovať dávku na 10 mg/deň. Návrat k pôvodnému dávkovaniu je možný 3 dni po ukončení liečby antivirotikom
Rosuvastatín	Pri súčasnom podávaní s ritonavírom môže dôjsť k ↑ účinku rosvastatínu, pravdepodobne z dôvodu INT na úrovni inhibície transportérov	Metabolizmus rosvastatínu nezávisí od CYP3A4, avšak bolo pozorované ↑ expozície pri súčasnom užívaní s ritonavírom, pravdepodobne z dôvodu interakcie na úrovni inhibície transportérov	N/R môže ↑ sérovú koncentráciu rosvastatínu a tým ↑ riziko NÚL (rabdomyolýza, myalgia, myopatia)	^{1, 2, 3} Vynechanie rosvastatínu počas liečby N/R, alebo ak je užívanie rosvastatínu potrebné, je nevyhnutná redukcia dávky na 10 mg/deň

Vhodná alternatíva atorvastatínu a rosvastatínu – t.j. liečivá bez známej interakcie^{2b}: alirokumab, benzafibrát, klofibrát, evolokumab, fenofibrát, rybí olej, fluvastatín, ikosapentetyl, inkisiran, ω-3 masné kyseliny, pitavastatín, pravastatín. Pri 5-dňovom podávaní N/R možno kombinovať s kyselinou bempedoovou.

Pozn.: V prípade, že je indikovaná terapia inhibítormi HMG-CoA-reduktazy, odporúčajú sa liečivá pravastatín a fluvastatín, pretože ich metabolizmus nezávisí od CYP3A4 a interakcie s ritonavírom sa neočakávajú.¹

Ezetimib	Neuvádza	Indukciou UGTs ritonavírom môže dôjsť k ↓ plazmatických koncentrácií ezetimibu (metabolizuje sa glukuronidáciou cez UGTs 1A1 a 1A3, menej významne UGTs 2B15 a 2B7)	Bez INT	² Vzhľadom na to, že indukcia glukuronidácie dosiahne maximálny efekt po niekoľkých dňoch, nie je potrebná úprava dávky ² Krátkodobé podávanie N/R nevyžaduje úpravu dávky
-----------------	----------	---	---------	---

AFIB – atriálna fibrilácia, AUC – plocha pod krivkou, C_{max} – maximálna plazmatická koncentrácia, CrCl – klírens kreatinínu, CYP – cytochróm P450, FT – farmakoterapia, INR – medzinárodný normalizovaný pomer, INT – interakcia, KAS – kyselina acetylsalicylová, LDICH – Liverpool COVID-19 drug interactions checker, LMWH – nízkomolekulárne heparíny, MRP2 – multidrug resistance-associated protein 2, NO – oxid dusnatý, N/R – kombinácia nirmatrelviru/ritonaviru, NÚL – nežiaduci účinok liekov, OATP1B1 – transportér organických aniónov 1B1, SmPC – súhrn charakteristických vlastností lieku, TH – terapia, UGTs – uridin-5'-difosfo-glukuronosyltransferáza, VAT – venózy/arteriálny trombembolizmus

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

	Bez liekových interakcií
	Potenciálne slabá lieková interakcia (menej závažné s nízkou pravdepodobnosťou)
	Stredne závažná lieková interakcia, pri ktorej sa odporúča starostlivé monitorovanie pacienta
	Závažná lieková interakcia, pri ktorej sa odporúča liečivu vyhnúť a/alebo kontraindikácia