

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 potencuje 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.