

VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA PRI IZDAJI ZDRAVILA S KOMBINACIJO NIRMATRELVIRJA IN RITONAVIRJA

THE ROLE OF THE COMMUNITY PHARMACIST IN DISPENSING THE MEDICINE WITH THE NIRMATRELVIR/RITONAVIR COMBINATION

AVTORICI / AUTHORS:

Katja Lukan, mag. farm., spec.¹

Brigita Mavsar Najdenov, mag. farm., spec., pred.²

¹ Javni lekarniški zavod Gorenjske lekarne,
Gospodsvetska ulica 12, 4000 Kranj

² Splošna bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita
112, 4270 Jesenice

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: katja.lukan@gorenjske-lekarne.si

POVZETEK

Izvedli smo retrospektivno raziskavo na podlagi podatkov iz lekarniške dokumentacije. Vključili smo vse bolnike z receptom za zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja, ki so v obdobju od 15. 9. 2022 do 25. 11. 2022 zdravilo prevzeli v Javnem zavodu Gorenjske lekarne. Pri 33 % (33/99) vključenih bolnikov je bila opravljena intervencija lekarniškega farmacevta, ki je zahtevala konzultacijo z zdravnikom. Po konzultaciji z zdravnikom je bilo pri 97 % (32/33) bolnikov zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja izdano, pri enem bolniku pa ne, zaradi ugotovljene kontraindikacije s sočasno terapijo. Pri 64 % (21/33) bolnikov je lekarniški farmacevt opravil intervencijo zaradi ugotovljenih interakcij, pri 30 % (10/33) bolnikov zaradi istočasno ugotovljenih interakcij in napak pri predpisnem odmerjanju zdravila ter pri 6 % (2/33) bolnikov zaradi ugotovljenega neustreznega predpisa odmerjanja. Izsledki raziskave dokazujejo pomembno in odgovorno vlogo lekarniških farmacevtov pri zagotavljanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja.

KLJUČNE BESEDE:

intervencija lekarniškega farmacevta, kontraindikacije, potencialne interakcije, zdravilo s kombinacijo nirmatrelvir-ritonavir

ABSTRACT

We conducted a retrospective study of dispensing a drug combining nirmatrelvir/ritonavir to patients in Gorenjske lekarne Public Institute from 15/09/2022 to 25/11/2022. In 33 % (33/99) of the included patients an intervention of a community pharmacist was performed, which required consultation with a physician. Following the consultation with a physician, community pharmacist was able to dispense the nirmatrelvir/ritonavir combination to 97 % (32/33) of patients, whereas in one patient contraindication of nirmatrelvir/ritonavir combination with concomitant pharmacotherapy was detected, therefore the drug was not dispensed. Out of a total of 33 interventions, 64 % (21/33) were performed due to the identified drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir combination, 30 % (10/33) due to the identified drug-drug interactions with nir-



matrelvir/ritonavir combination and errors in the prescribed dosing of nirmatrelvir/ritonavir combination and 6 % (2/33) due to the identified errors in the prescribed dosing of nirmatrelvir/ritonavir combination. The research findings demonstrate an important role of a community pharmacist in ensuring the safety and effectiveness of treatment with nirmatrelvir/ritonavir combination.

KEY WORDS:

community pharmacist interventions, contraindications, nirmatrelvir/ritonavir combination, potential drug-drug interactions

1 UVOD

Virus SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen covid-19, se je pojavil decembra 2019 v mestu Wuhan na Kitajskem. Zaradi te bolezni je Svetovna zdravstvena organizacija 11. marca 2020 razglasila pandemijo. Do 13. 12. 2023 so okužbo potrdili pri več kot 772 milijonih ljudi, od katerih jih je umrlo približno 7 milijonov, kar predstavlja približno 0,9-odstotno stopnjo smrtnosti. Z odkrivanjem novih zdravil za zdravljenje in preprečevanje bolezni covid-19 se smrtnost hitro zmanjšuje (1). Prvo cepivo proti bolezni covid-19 je Evropska agencija za zdravila odobrila decembra 2020, prvo peroralno zdravilo (zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja) pa 28. 1. 2022 (2). V Slovenijo je zdravilo prišlo na trg septembra 2022 (3).

1.1 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI COVID-19

Razvoj nove zdravilne učinkovine je dolgotrajen proces, ki lahko traja tudi več kot deset let. V primeru bolezni covid-19 pa je velika podobnost virusa SARS-CoV-2 s predhodno poznanimi koronavirusoma SARS-CoV in MERS-CoV prispevala k hitremu razvoju potencialnih protivirusnih učinkovin (4). Zdravila za zdravljenje bolezni covid-19 delimo na protivirusna, ki so učinkovita v zgodnji, virusni fazi bolezni, ter protivnetna, ki jih uporabljamo v pozni, vnetni fazi. Ameriške smernice (*NIH COVID-19 Treatment Guidelines*) v zgodnji fazi bolezni kot prvo izbiro priporočajo peroralno zdravilo s kombinacijo učinkovin nirmatrelvirja in ritonavirja. Če navedeno zdravilo ni na voljo ali je kontraindicirano,

priporočajo intravensko zdravilo z remdesivirjem, sledi peroralno zdravilo z molnupiravirjem (5), ki pa v Evropi od junija 2023 ni več odobreno (6).

1.1.1 Zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja

Zdravilna učinkovina je nirmatrelvir, ki zavira virusno proteazo M^{Pro}, ki ima osrednjo vlogo pri razmnoževanju virusa, kar prepreči sintezo virusnih proteinov in posledično onemogoči razmnoževanje virusa. Ritonavir je učinkovina, ki so jo prvotno razvili za zdravljenje okužbe s humanim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV). V zdravilu s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja ima ritonavir vlogo farmakokinetičnega ojačevalca učinkovitosti nirmatrelvirja, saj je močan zaviralec citokroma P450 3A4 (CYP3A4), preko katerega se presnavlja nirmatrelvir (7).

Ritonavir dodatno izkazuje učinke tudi na druge citokrome, in sicer je tudi šibek zaviralec CYP2D6 ter šibek induktor CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Zaviralni učinki na citokrome se izrazijo hitro, po končanem zdravljenju z ritonavirjem pa tudi hitro izzvenijo, in sicer v dveh do treh dneh oz. petih dneh pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic. V nasprotju z zaviranjem pa je indukcija encima počasen proces, saj spodbudi sintezo novih encimskih molekul. Indukcija navedenih citokromov zaradi kratkotrajnega zdravljenja z ritonavirjem pri bolezni covid-19 nima velikega kliničnega pomena. Klinično pomembne so interakcije nirmatrelvirja z induktori CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenitoin, rifampicin), ki pomembno znižajo njegovo koncentracijo, saj je v tem primeru indukcija jetrnih encimov že prisotna. Ker indukcija traja še približno dva tedna po ukinitvi zdravila, je pri bolnikih, ki imajo v redni terapiji močne induktorje CYP3A4, zdravljenje z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja kontraindicirano (8).

Ritonavir ima veliko afiniteto za P-glikoprotein in lahko inhibira delovanje tega prenašalca v celičnih membranah (3). P-glikoprotein se močno izraža v celicah črevesnega epitelija, jetrnih celicah, celicah proksimalnih ledvičnih tubulov in krvno-možganski pregradi. V črevesnem epiteliju prenaša nekatere toksine in učinkovine nazaj v lumen črevesja in tako zmanjšuje obseg njihove absorpcije oz. biološko uporabnost. V jetrnih celicah se s pomočjo P-glikoproteina izločajo ksenobiotiki in učinkovine v žolč, v ledvicah pa v primarni urin. P-glikoprotein je najpomembnejši prenašalec, ki preprečuje prehod ksenobiotikov preko krvno-možganske pregrade. Učinkovine, ki so induktorji P-glikoproteina (npr. rifampicin, učinkovine iz izvlečka šentjanževke, karbamazepin, fenitoin), povečajo prenos substratov iz črevesnega epitelija nazaj v lumen črevesja in tako zmanjšajo

biološko uporabnost zdravilnih učinkovin, ki so substrati za P-glikoprotein. Učinkovine, ki so zaviralci P-glikoproteina (npr. ritonavir, klaritromicin, eritromicin, verapamil), pa zaradi zmanjšanja prenosa substratov povečajo biološko uporabnost zdravilnih učinkovin, ki so substrati za P-glikoprotein. Veliko učinkovin, ki so substrati za P-glikoprotein, je tudi substratov za CYP3A4 (9).

Zaradi znanih vplivov ritonavirja na različne vrste citokromov P450 in P-glikoprotein zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja vstopa v številne interakcije z ostalimi učinkovinami, ki so substrati različnih vrst citokromov P450 in P-glikoproteina.

Pravilen predpis odmerjanja zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja je pri bolnikih z ohraneno ledvično funkcijo ($\text{oGF} \geq 60 \text{ mL/min}$) 300 mg nirmatrelvirja (dve 150-miligramski tableti) s 100 mg ritonavirja (ena 100-miligramska tableta) skupaj peroralno, na 12 ur, v obdobju petih dni. Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic ($\text{oGF} \geq 30$ do $< 60 \text{ mL/min}$) je potrebno odmerik zmanjšati na 150 mg nirmatrelvirja (ena 150-miligramska tableta) in 100 mg ritonavirja (ena 100-miligramska tableta) skupaj peroralno, na 12 ur, v obdobju petih dni. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{oGF} < 30 \text{ mL/min}$, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi) zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja ne smemo uporabljati (3).

Zaradi številnih interakcij zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja z ostalimi učinkovinami in zahtevnejšim režimom odmerjanja ima lekarniški farmacevt pri izdaji tega zdravila pomembno in odgovorno vlogo. Namen te raziskave je bil opredelitev ter vrednotenje vloge lekarniškega farmacevta pri izdaji zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja v Javnem zavodu Gorenjske lekarne.

2 METODE DELA

Izvedli smo retrospektivno raziskavo na podlagi podatkov iz lekarniške dokumentacije. Vključili smo 99 bolnikov z receptom za zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja, ki so v obdobju od 15. 9. 2022 do 25. 11. 2022 zdravilo prevzeli v Javnem zavodu Gorenjske lekarne (Lekarna Kranj in Lekarna Jesenice). Iz raziskave smo izključili 22 bolnikov, pri katerih je klinični farmacevt že predhodno, na pobudo zdravnika, preveril interakcije, ustreznost pravnega odmerjanja zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in

ritonavirja glede na ledvično funkcijo ter svetoval zdravniku glede morebitne prilagoditve ostale terapije. Pri izdaji zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja je moral lekarniški farmacevt upoštevati in izpolniti Protokol izdaje zdravila PAXLOVID® 150 mg + 100 mg, filmsko obložene tablete, ki ga je pripravila Lekarniška zbornica Slovenije (LZS) (10), na katerem je moral poleg preverbe interakcij zabeležiti tudi tip izvedene intervencije (preglednica 1) in navesti čas izdaje zdravila.

V raziskavi smo zbirali podatke o bolniku (spol, starost), predpisovalcu (osebni ali nadomestni zdravnik), ustanovi, kjer je bilo zdravilo predpisano na recept (zdravstveni dom, bolnišnica ali zasebna ambulanta), intervenciji lekarniškega farmacevta, času, potrebnem za izdajo, sočasni terapiji in ustreznosti predpisanega odmerjanja zdravila na receptu. Splošne podatke o bolniku in njegovi farmakoterapiji smo pridobili iz zgodovine izdanih zdravil preko kartice zdravstvenega zavarovanja in v nacionalnem informacijskem sistemu eRecept. Za ugotavljanje in ovrednotenje interakcij kombinacije nirmatrelvirja in ritonavirja z ostalimi predpisanimi učinkovinami pri posameznih bolnikih smo uporabljali podatkovno bazo *Liverpool COVID-19 drug interaction checker* (<https://covid19-druginteractions.org/checker>), na podlagi katere smo učinkovine razdelili v tri skupine: kontraindicirane učinkovine, učinkovine s potencialnimi interakcijami in učinkovine, pri katerih ob zdravljenju z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja ni znane interakcije.

Vlogo lekarniškega farmacevta smo ovrednotili z ugotavljanjem števila in tipa intervencij, ki jih je lekarniški farmacevt opravil po protokolu LZS (preglednica 1).

3 REZULTATI IN RAZPRAVA

Med skupno 99 vključenimi bolniki je bilo 52,5 % (52/99) žensk in 47,5 % (47/99) moških. Povprečna starost preiskovane populacije bolnikov je bila 72 let.

3.1 PREDPIS ZDRAVILA S KOMBINACIJO NIRMATRELVIRJA IN RITONAVIRJA

Pri 28 % (27/98) receptov smo ugotovili neustrezno predpisano odmerjanje zdravila. Pri enem bolniku je zdravnik po posvetu z lekarniškim farmacevtom zaradi ugotovljene



Preglednica 1: Intervencije lekarniškega farmacevta po protokolu LZS (10).
Table 1: Interventions of a community pharmacist according to the protocol of the Pharmacy Chamber of Slovenia (10).

Intervencija	Tip intervencije	Opis intervencije	Uporaba v našem besedilu
Ne	1	Med zdravilom s kombinacijo nirmatrelvir-ritonavir in drugimi zdravili oz. pripravki v terapiji NISEM zasledil/a klinično pomembnih interakcij. Intervencija NI potrebna.	ni interakcije – intervencija ni potrebna
	2	Med zdravilom s kombinacijo nirmatrelvir-ritonavir in drugimi zdravili oz. pripravki v terapiji JE KLINIČNO POMEMBNA interakcija. Bolnik IMA ustrezna navodila s strani zdravnika glede uporabe sočasnih zdravil. Intervencija NI potrebna. Zdravilo JE izdano.	interakcija prisotna - intervencija ni potrebna
Da	3	Med zdravilom s kombinacijo nirmatrelvir-ritonavir in drugimi zdravili oz. pripravki v terapiji sem glede na interakcije zasledil/a klinično pomembne interakcije/kontraindikacije in/ali je bilo potrebno konzultirati predpisovalca zaradi nejasnosti predpisa oz. preverbe ustreznosti odmerka. Intervencija JE potrebna in JE ustrezno razrešena. Zdravilo JE izdano.	intervencija potrebna – razrešena – zdravilo izdano
	4	Med zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja in drugimi zdravili oz. pripravki v terapiji sem glede na interakcije zasledil/a klinično pomembne interakcije/kontraindikacije in /ali je bilo potrebno konzultirati predpisovalca zaradi nejasnosti predpisa oz. preverbe ustreznosti odmerka. Intervencija JE potrebna in je ustrezno razrešena. Zdravilo v dogovoru z predpisovalcem NI izdano.	intervencija potrebna – razrešena – zdravilo ni izdano
	5	Med zdravilom s kombinacijo nirmatrelvir-ritonavir in drugimi zdravili oz. pripravki v terapiji sem glede na interakcije zasledil/a klinično pomembne interakcije/kontraindikacije in/ali je bilo potrebno konzultirati predpisovalca zaradi nejasnosti predpisa oz. preverbe ustreznosti odmerka. Intervencija je potrebna in ni ustrezno razrešena. Zdravilo NI izdano (izdaja je zadržana).	intervencija potrebna – ni razrešena – zdravilo ni izdano

kontraindikacije z redno terapijo preklical eRecept za zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja. To je bil razlog, da v tem primeru v nacionalni bazi eRecept nismo pridobili podatka o predpisanem odmerjanju. Različne vrste ugotovljenih neustreznih predpisov odmerjanj tega zdravila na receptih so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 2: Vrste in število ugotovljenih neustreznih predpisov odmerjanj zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja na receptih.
Table 2: Dosing regimens and number of incorrect dosing of the nirmatrelvir/ritonavir combination on prescriptions.

Predpis odmerjanja na receptu	Število receptov
2x/dan 5 dni po navodilu	1
2x dnevno 1 tableto	9
1tbl/12 ur	1
Na 12 ur 1 odmerek	1
2x dnevno 5 dni	1
2 × 1	4
1x na dan 3 tablete	1
Po navodilu	3
Po shemi	5
2 × 2	1

3.2 INTERVENCIJE PRI IZDAJI ZDRAVILA S KOMBINACIJO NIRMATRELVIRJA IN RITONAVIRJA

Pri 67 % (66/99) bolnikov lekarniški farmacevt ni opravil intervencije, kar pomeni, da konzultacija z zdravnikom ni bila potrebna. Pri 29 od 66 bolnikov med zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja in drugimi zdravili oz. prehranskimi dopolnili nismo ugotovili klinično pomembnih interakcij. Pri preostalih 37 od 66 bolnikov smo ugotovili klinično pomembne interakcije, vendar je imel bolnik ustrezna ustna navodila zdravnika glede jemanja sočasne terapije, zato intervencija lekarniškega farmacevta ni bila potrebna.

Pri 33 % (33/99) bolnikov je bila intervencija lekarniškega farmacevta pred izdajo zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja potrebna. Pri 97 % (32/33) bolnikov je lekarniški farmacevt zaradi ugotovljenih klinično pomembnih interakcij med tem zdravilom in ostalimi zdravili morali izvesti intervencijo tipa 3 po protokolu LZS, kar pomeni, da je bila potrebna konzultacija s predpisovalcem. Po konzultaciji s predpisovalcem je bilo v vseh teh primerih zdravilo izdano ob prilagoditvi redne terapije. Pri preostalem enem bolniku (1/33) je bila opravljena intervencija tipa 4, pri kateri lekarniški farmacevt po konzultaciji z zdravnikom zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja ni izdal. Intervencij tipa 5 v naši raziskavi nismo ugotovili (slika 1).

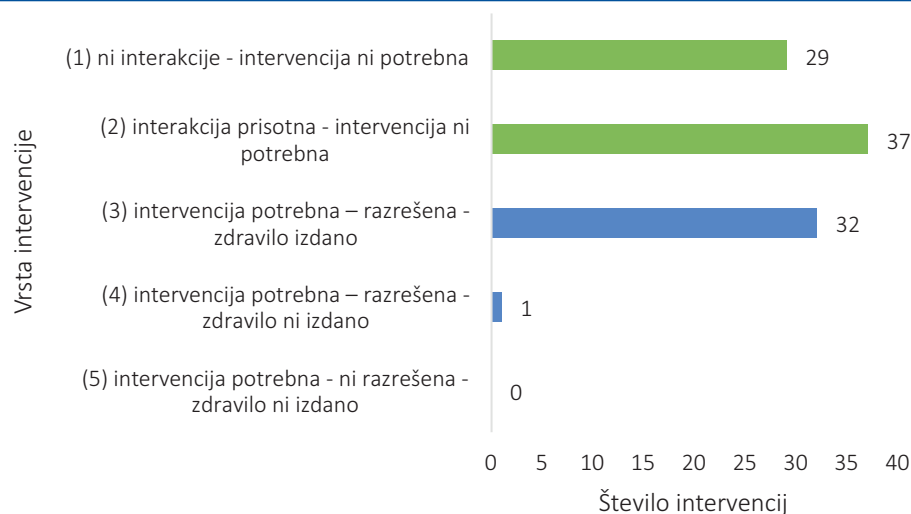
Med 27 recepti z ugotovljenim neustrezno predpisanim odmerjanjem zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja je lekarniški farmacevt intervencijo izvedel v 12 pri-

merih. Pri preostalih 15 primerih je imel bolnik ustrezna ustna navodila zdravnika glede pravilnega odmerjanja zdravila, zato konzultacija z zdravnikom, kljub neustrezno predpisanemu odmerjanju, ni bila opravljena. Predpis odmerjanja »2 × 2« (preglednica 2) pomeni, da bolnik vzame dvakrat dnevno po eno tableto nirmatrelvirja in eno tableto ritonavirja, bi bil ustrezen za bolnika z zmerno okvaro ledvične funkcije (oGF ≥ 30 do < 60 mL/min), vendar je v tem primeru bolnik imel ohranjeno ledvično funkcijo. Po pogovoru z bolnikom se je lekarniški farmacevt posvetoval z zdravnikom, ki je odmerek povečal na priporočeno odmerjanje dvakrat dnevno po dve tableti nirmatrelvirja in eno tableto ritonavirja.

Glede na dokaj veliko število (28 %) neustrezno predpisanih odmerjanj zdravila na receptih, se je izkazalo, da bi lekarniški farmacevt za preverbo pravilnega predpisa odmerjanja zdravila potreboval podatek o ledvični funkciji (oGF). V naši raziskavi je bila vrednost oGF navedena pri 11/98 bolnikov in pri vseh teh bolnikih je bilo predpisano tudi pravilno odmerjanje zdravila.

Glede na tip izvedene intervencije se je razlikoval tudi čas izdaje zdravila (slika 2). Povprečen čas izdaje zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja pri vseh vključenih bolnikih v raziskavo je bil 19 minut. Pri intervencijah tipov 1 in 2, pri katerih konzultacija z zdravnikom ni bila potrebna, je pa bilo potrebno preveriti interakcije, je lekarniški farmacevt za izdajo potreboval v povprečju 15 oz. 17 minut. Pri intervenciji tipa 3, pri kateri je bila potrebna konzultacija z zdravnikom, je bil povprečen čas za izdajo zdravila daljši, 25 minut. Intervencija tipa 4 je bila izvedena le v enem primeru, lekarniški farmacevt pa je za izdajo zdravila potreboval 30 minut.





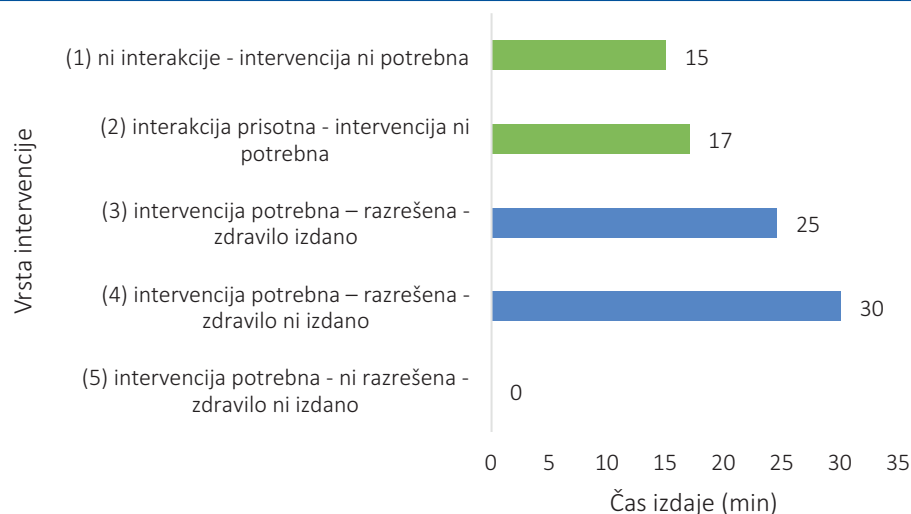
Slika 1: Število intervencij lekarniškega farmacevta glede na vrsto intervencije po protokolu LZS (N = 99).

Figure 1: The number of 'community pharmacist' interventions according to the type of intervention (N=99).

3.3 VZROKI OPRAVLJENIH INTERVENCIJ LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA

Lekarniški farmacevti so, skladno s protokolom LZS, pri 64 % (21/33) bolnikov izvedli intervencijo zaradi ugotovljene interakcije med bolnikovo redno terapijo in na novo predpisanim zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja.

Pri 30 % (10/30) bolnikov so opravili intervencijo zaradi hkrati prisotnih interakcij in neustreznega predpisa odmerjanja zdravila in v manjšem deležu, pri 6 % (2/33) bolnikov, zaradi ugotovljenih nepravilno predpisanih odmerjanj na receptu. Velikemu deležu intervencij bi se izognili, če bi zdravnik v eRecept zabeležil dodatne potrebne podatke o bolniku, posebej glede izvedenih sprememb v terapiji bolnika ob zdravljenju z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja in ledvični funkciji.



Slika 2: Povprečen čas izdaje zdravila glede na tip izvedene intervencije (N = 99).

Figure 2: Average time required to dispense the medication depending on the type of intervention performed (N=99).

3.4 ANALIZA INTERAKCIJ ZDRAVILA S KOMBINACIJO NIRMATRELVIRJA IN RITONAVIRJA

Na podlagi uporabe podatkovne baze *Liverpool COVID-19 drug interaction checker*, je bilo od skupno 99 vključenih bolnikov zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja pri 2 % (2/99) bolnikov kontraindicirano, pri 12 % (12/99) bolnikov so bile hkrati ugotovljene kontraindikacije in potencialne interakcije, pri 62 % (61/99) bolnikov so bile ugotovljene potencialne interakcije, pri 24 % (24/99) bolnikov pa med terapijo bolnika in na novo uvedenim protivirusnim zdravilom ni bilo ugotovljenih interakcij (slika 3).

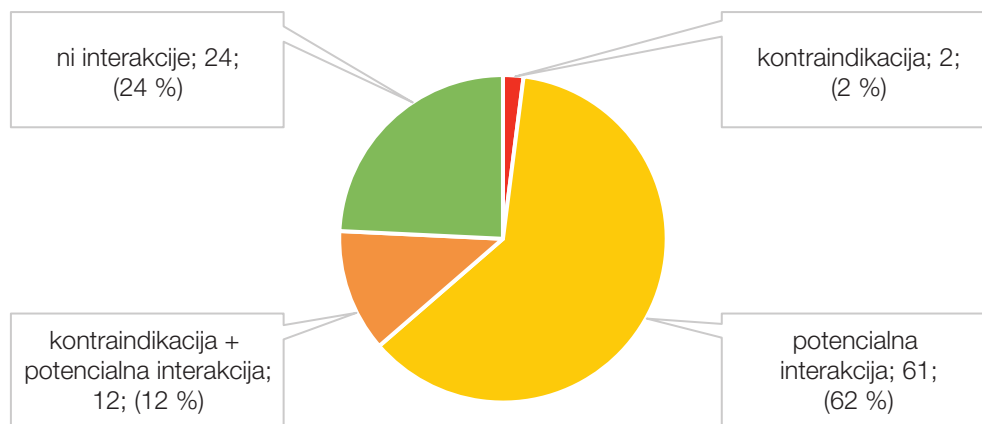
Pri 74 % (73/99) preiskovane populacije bolnikov je bilo ugotovljenih skupno 156 potencialnih interakcij med zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja in 26 različnimi učinkovinami, ki so jih imeli bolniki istočasno v redni terapiji (slika 4). Največji delež potencialnih interakcij je bilo z rosuvastatinom, in sicer 19 % (30/156), sledijo metamizol z 12 % (19/156), indapamid z 12 % (18/156) in amlodipin z 11 % (17/156).

Pri 14 % (14/99) preiskovane populacije bolnikov smo, na podlagi podatkovne baze *Liverpool COVID-19 drug interaction checker*, ugotovili kontraindikacije z učinkovinami v njihovi redni terapiji, in sicer: primidon, diazepam, lerkaniidipin, simvastatin, salmeterol, ranolazin, kvetiapin, klonazepam in eletriptan. Intervencija lekarniškega farmacevta je bila potrebna pri 11 od skupno 14 bolnikov z

ugotovljeno kontraindikacijo. Pri desetih bolnikih z izvedeno intervencijo je bilo zdravilo s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja izdano. Pri enem bolniku, ki je imel v redni terapiji primidon, ki je induktor CYP3A4, po posvetu z zdravnikom protivirusno zdravilo ni bilo izdano. Pri preostalih treh bolnikih, od skupno 14 z ugotovljeno kontraindikacijo, intervencija ni bila potrebna, saj je bolnik dobil točna navodila zdravnika glede zdravljenja s preostalo redno terapijo v času uporabe zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja.

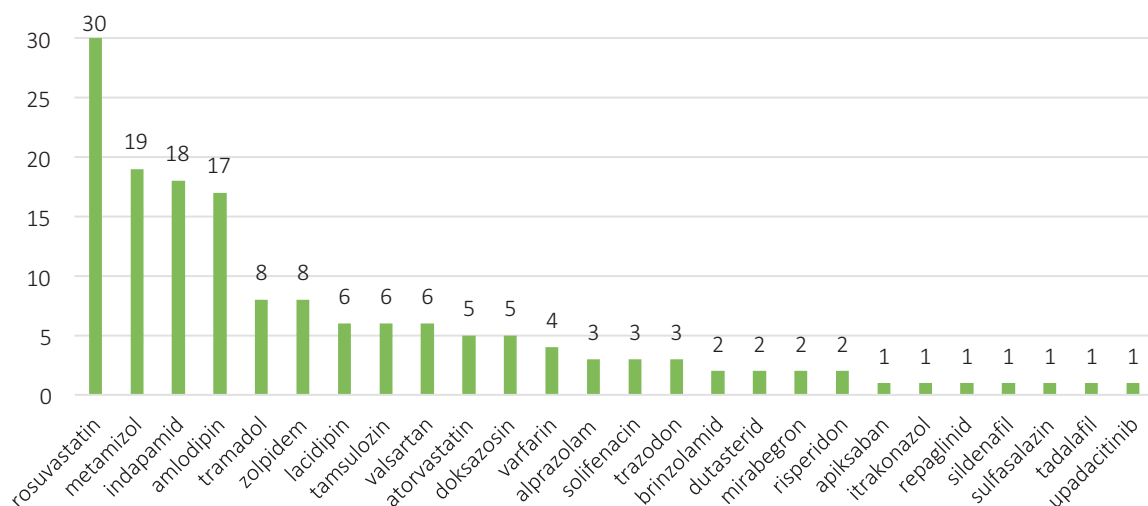
Različne podatkovne baze so glede opredelitve kliničnega pomena interakcij v določenem obsegu neusklajene, zato je pred predpisom in izdajo zdravila s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja priporočljivo preverjanje interakcij v več različnih podatkovnih bazah. V naši raziskavi smo učinkovine, ki so bile v podatkovni bazi *Liverpool COVID-19 drug interaction checker* opredeljene kot kontraindicirane z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja, dodatno pregledali še v dveh različnih podatkovnih bazah, in sicer v LexiComp (Wolters Kluwer) in Medscape (WebMD Health Professional Network), ter dodatno tudi v povzetku temeljnih značilnosti zdravila (SmPC) Paxlovid®.

Učinkovine simvastatin, ranolazin in eletriptan so ob zdravljenju z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja v vseh podatkovnih bazah opredeljene kot kontraindicirane, večje razlike pri opredelitvi kliničnega pomena interakcij pa so pri salmeterolu, kvetiapinu, diazepamu in klonazepamu. Pri preverbi interakcij je zato priporočljivo pregledati več



Slika 3: Število bolnikov z ugotovljenimi vrstami interakcij v terapiji glede na podatkovno bazo *Liverpool COVID-19 drug interaction checker* (N = 99).

Figure 3: Number of patients with identified interactions in therapy according to the *Liverpool COVID-19 drug interaction checker* database (N=99).



Slika 4: Število ugotovljenih potencialnih interakcij z ostalimi učinkovinami v redni terapiji preiskovane populacije bolnikov na podlagi podatkovne baze Liverpool COVID-19 drug interaction checker (N = 156).

Figure 4: The number of identified potential interactions with other active substances in regular therapy of all included patients according to the Liverpool COVID-19 drug interaction checker database (N=156).

podatkovnih baz in se glede zdravljenja odločiti individualno, glede na klinično stanje bolnika, pri čemer je pri interpretaciji interakcij potrebno upoštevati tudi odmerke sočasnih zdravil, ki jih bolnik prejema.

3.5 PREHRANSKA DOPOLNILA IN ZDRAVILA BREZ RECEPTA

V raziskavi smo iz Protokolov izdaje zdravila PAXLOVID® 150 mg + 100 mg, filmsko obložene tablete, zbirali tudi podatke o sočasnem jemanju prehranskih dopolnil in zdravil brez recepta ob protivirusnem zdravljenju. Zanesljivih raziskav, ki bi ovrednotile vplive prehranskih dopolnil na citokrome, ni. Veliko je sicer podatkov *in vitro*, ki nakazujejo vpliv prehranskih dopolnil na citokrome, dokazov *in vivo* pa je zelo malo (14). Bolniki, ki so bili vključeni v našo raziskavo, so uporabljali glukozamin, vitamine skupine B, koencim Q10, maščobne kisline omega-3, vitamin D3, diosmin, imunoglukan in kolagen. Trenutno razpoložljivi podatki nakazujejo, da je diosmin verjetno zaviralec CYP3A4 in P-glikoproteina v črevesju, zato je lekarniški farmacevt bolniku v času protivirusnega zdravljenja odsvetoval jemanje diosmina. Za glukozamin, vitamine skupine B, koencim Q10, maščobne kisline omega-3, vitamin D3, imunoglukan in kolagen trenutno ni podatkov o morebitnih interakcijah z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja (15), zato lekarniški farmacevt v času protivirusnega zdravljenja

ni svetoval prenehanja jemanja zgoraj omenjenih prehranskih dopolnil in zdravil brez recepta.

4 SKLEP

Izsledki raziskave dokazujejo pomembno in odgovorno vlogo lekarniškega farmacevta pri zagotavljanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja bolnikov z zdravilom s kombinacijo nirmatrelvirja in ritonavirja. Ob tem dodatno izpostavljamo tudi pomen in izpopolnitev komunikacijske povezave med zdravnikom in farmacevtom preko platforme eRecept glede navedbe dodatnih pomembnih podatkov s strani zdravnika, zlasti glede izvedenih sprememb v terapiji bolnika ob protivirusnem zdravljenju in o ledvični funkciji za preverbo pravičnega odmerjanja zdravila.

5 IZJAVA

Prispevek je povzetek specialistične naloge z naslovom Vloga lekarniškega farmacevta pri izdaji zdravila s kombinacijo nirmatrelvir/ritonavir v Javnem zavodu Gorenjske lekarnice (2023).

Preglednica 3: Primerjava podatkovnih baz glede opredelitve interakcij med učinkovinami redne terapije in kombinacije nirmatrelvirja in ritonavirja, ki so v podatkovni bazi Liverpool COVID-19 drug interaction checker opredeljene kot kontraindicirane (3, 11, 12, 13).

Table 3: Comparison of different databases regarding the definition of interactions between the active substances of regular therapy and the nirmatrelvir/ritonavir combination, which are defined as contraindicated in the Liverpool COVID-19 drug interaction checker database (3, 11, 12, 13).

Učinkovine redne terapije	Liverpool	LexiComp	Medscape	SmPC zdravila Paxlovid®
Primidon	kontraindicirano	X	kontraindicirano	ni podatka
Simvastatin	kontraindicirano	X	kontraindicirano	kontraindicirano
Ranolazin	kontraindicirano	X	kontraindicirano	kontraindicirano
Eletriptan	kontraindicirano	X	kontraindicirano	kontraindicirano
Lerkanidipin	kontraindicirano	X	ni v bazi	ne jemljite
Salmeterol	kontraindicirano	X	možna sprememba terapije	ne jemljite
Kvetiapin	kontraindicirano	D	spremljanje terapije	kontraindicirano
Diazepam	kontraindicirano	C	ni interakcije	kontraindicirano
Klonazepam	kontraindicirano	C	ni interakcije	ni podatka

Legenda: X – izogibanje kombinaciji, D – možna sprememba terapije, C – spremljanje terapije

6 LITERATURA

- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [updated 2019 Dec 31; cited 2023 Dec 26]. Available from <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>
- European Medicines Agency. COVID-19 medicines [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>
- Centralna baza zdravil. Paxlovid 150 mg + 100 mg filmsko obložene tablete [Internet]. Ljubljana: Centralna baza zdravil; [updated 2023 Dec 14, cited 2023 Dec 28]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_paxlovid*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_paxlovid*)&SearchOrder=4&SearchMax=301)
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBiochem* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Dec 26];21(5):730–738. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022370/#:~:text=Herein%2C%20we%20suggest%20four%20potential,suffering%20with%20the%202019%20nCoV>
- National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. Maryland National Institutes of Health; [cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- European Medicines Agency. Lagevrio [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lagevrio>
- Zdravniška zbornica Slovenije. »State of the Art« zdravljenje nehospitaliziranih bolnikov s covid-19 [Internet]. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije; 2022 [updated 2022 Sep 7, cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://www.zdravnikazbornica.si/informacije-publikacije-in-analize/obvestila/2022/09/07/state-of-the-art-zdravljenje-neho-spitaliziranih-bolnikov-s-covid-19>
- Waters L, Marra F, Pozniak A, Cockburn J, Boffito M. Ritonavir and COVID-19: pragmatic guidance is important. *Lancet* [Internet]. 2022 Apr [cited 2023 Dec 26];399:1464–1465. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00280-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00280-X/fulltext)
- Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Aust Prescr* [Internet]. 2014 Aug [cited 2023 Dec 26];37:137–139. Available from: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/p-glycoprotein-and-its-role-in-drug-drug-interactions>
- Protokol izdaje zdravila PAXLOVID® 150mg + 100mg filmsko obložene tablete, Lekarniška zbornica Slovenije.
- UpToDate. Drug Interactions [Internet]. Netherlands [cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
- University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions [Internet]. Liverpool: University of Liverpool; [cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
- Medscape. Drug Interaction Checker [Internet]. New York [cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

14. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2023 Dec 26];94(11):3671-3722. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7603454/pdf/204_2020_Article_2936.pdf
15. Natural medicines. Interaction Checker [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/tools/interaction-checker.aspx#>