

**ÚTMUTATÓ GYÓGYSZERÉSZEKNEK ÉS ORVOSOKNAK  
A SARS-CoV-2 OKOZTA FERTŐZÉSEK BEN (COVID-19)  
POTENCIÁLISAN ALKALMAZHATÓ GYÓGYSZEREK  
KÖLCSÖNHATÁSAINAK KIVÉDÉSÉHEZ**



Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság  
Kórházi Gyógyszerészeti Szervezete

**Budapest**

2020. április 13.

## **SZERZŐK**

- dr. Gyimesi Nóra kórházi-klinikai szakgyógyszerész  
Péterfy Kórház-Rendelőintézet és Manning János Országos Traumatológiai Intézet
- dr. Szalai Gábor kórházi-klinikai szakgyógyszerész  
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

## **TÖRDELŐSZERKESZTŐ**

- dr. Csontos Diána kórházi-klinikai szakgyógyszerész  
Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet

## **SZAKMAI JÓVÁHAGYÓK**

- prof. dr. Botz Lajos dékán, egyetemi tanár  
Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar  
intézetigazgató főgyógyszerész  
Pécsi Tudományegyetem Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár  
elnök  
Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Kórházi Gyógyszerészeti Szervezete
- prof. dr. Szökő Éva egyetemi tanár, MTA doktora  
Semmelweis Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani Intézet  
elnök  
Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság

## **LEZÁRÁS DÁTUMA**

2020. április 13.

|  |    |
|--|----|
| ELŐSZÓ.....  | 4  |
| BEVEZETÉS.....   | 5  |
| GYÓGYSZEREK METABOLIZMUSA.....                                       | 6  |
| GYÓGYSZER INTERAKCIÓK.....   | 7  |
| FARMAKOLÓGAI TULAJDONSÁGOK.....                                      | 8  |
| LOPINAVIR/RITONAVIR.....   | 8  |
| Metabolizmus.....  | 8  |
| Interakciós potenciál.....   | 8  |
| KLOROKIN ÉS HIDROXIKLOROKIN.....                                     | 8  |
| Metabolizmus.....  | 8  |
| Interakciós potenciál.....   | 8  |
| Farmakokinetikai tulajdonságok.....                                  | 8  |
| Toxicitás.....   | 8  |
| MELLÉKHATÁSOK, KARDIÁLIS HATÁSOK.....                                | 9  |
| LOPINAVIR/RITONAVIR.....   | 9  |
| Mellékhatások.....   | 9  |
| Kardiális hatások.....   | 9  |
| KLOROKIN ÉS HIDROXIKLOROKIN.....                                     | 9  |
| Mellékhatások.....   | 9  |
| Kardiális hatások.....   | 9  |
| QT SZAKASZT MEGNYÚLÁST OKOZÓ ÉS TdP -t KIVÁLTÓ SZEREK.....           | 10 |
| A CYP3A4 IZOENZIM KLINIKUMBAN GYAKRAN ALKALMAZOTT SZUBSZTRÁTJAI..... | 11 |
| GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK.....   | 12 |
| INTERAKCIÓS TÁBLÁZATOK HATÁSTANI CSOPORTOK SZERINT.....              | 13 |
| ANTIVIRÁLIS SZEREK.....  | 13 |
| ANESZTETIKUMOK, FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK.....                             | 14 |
| ANTIARITMIÁS SZEREK.....   | 18 |
| ANTIBIOTIKUMOK.....  | 20 |
| ANTIBIOTIKUMOK.....  | 21 |
| ANTIFUNGÁLIS SZEREK.....   | 24 |
| ANTIEPILEPTIKUMOK.....   | 25 |
| ANTIDEPRESSZÁNSOK.....   | 27 |
| ANTIDIABETIKUMOK.....  | 31 |
| ANTIPSZICHOTIKUMOK.....  | 32 |
| AXIOLITIKUMOK, SEDATIVUMOK.....                                      | 38 |
| BÉTA-BLOKKOLÓK.....  | 40 |
| Ca - CSATORNA BLOKKOLÓK.....   | 41 |
| BRONCHODILATÁTOROK.....  | 43 |
| KARDIOVASZKULÁRIS SZEREK.....  | 44 |
| LIPIDSZINTET CSÖKKENTŐ SZEREK.....                                   | 46 |
| SZTEROIDOK, HORMONOK.....  | 47 |
| IMMUNSZUPRESSZÁNSOK.....   | 48 |
| TÁPCSATORNÁRA HATÓ SZEREK.....                                       | 49 |
| VÉRALVADÁSRA HATÓ SZEREK.....  | 51 |
| FELHASZNÁLT IRODALOM.....  | 53 |

## ELŐSZÓ

A gyógyszerelési hiba, minden olyan megelőzhető nemkívánatos esemény, amely nem megfelelő gyógyszerhasználatot vagy betegkárosodást eredményez(het), mialatt a gyógyszerelés a beteg, vagy az egészségügyi személyzet kontrollja alatt áll. A gyógyszerelési hibák egy része megelőzhető. A gyógyszerek közötti interakciók ismerete és az ezekből adódó esetleges egészségkárosodás megelőzése a beteget kezelő orvosok és gyógyszerészek számára kiemelten fontos. A kiadvány segítségül kíván szolgálni a SARS-CoV-2 okozta fertőzésekben (COVID-19) szenvedő betegek ellátásában résztvevő orvosok és gyógyszerészek számára, hogy az alkalmazott anitvirális terápia során klinikailag jelentős interakciókat felismerjék és elkerüljék.

Bár 2020. április elejéig a világon több mint 300, a COVID-19 kezelésével kapcsolatos humán klinikai vizsgálatot regisztráltak és ezek összesen 25 hatóanyagot fednek le, mégis ebben az útmutatóban elsősorban a Magyarországon jelenleg elérhető, így a COVID-19 terápiájában feltételezhetően itthon is alkalmazott készítmények, a lopinavir/ritonavir, a klorokin és a hidroxiklorokin kerülnek áttekintésre. Az anyag készültkör külön indokolta a négy hatóanyag kiemelését, hogy ezek bírnak figyelemre méltó interakciós potenciállal. Amennyiben a frissülő nemzetközi adatok további bizonyítékul szolgálnak, illetve Magyarországon további hatóanyagok kerülnének szélesebb körben alkalmazásra, úgy jelen útmutató ezekkel az adatokkal és szerekkel bővítésre kerül.

*A Szerzők*

## BEVEZETÉS

A COVID-19 kezelésében alkalmazott gyógyszerek hatékonyságára vonatkozó evidenciák még nem állnak rendelkezésünkre. Többek között az alábbi hatóanyagokkal folynak klinikai vizsgálatok a hatásosság és biztonságosság megállapítására COVID-19 kezelésében: remdesivir, lopinavir/ritonavir, klorokin és hidroxiklorokin, szisztémás interferonok, különösen az interferon-béta, monoklonális antitestek, például tocilizumab. A hazai betegellátásban az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) a következő hatóanyagok esetén engedélyezte az indikáción túli gyógyszeralkalmazást: remdesivir, lopinavir/ritonavir, klorokin, hidroxiklorokin, ruxolitinib, azithromycin, oseltamivir, tocilizumab és favipiravir. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma által kiadott Magyar Koronavírus Kézikönyv is a fent említett hatóanyagok használatát javasolja gyógyszeres terápiaként.

A klorokin, hidroxiklorokin és lopinavir/ritonavir tartalmú gyógyszerek régóta forgalomban levő készítmények, viszont alkalmazásuk eddig csak speciális betegcsoportokban, szűk körben történt. Az eredeti indikációjukban végzett klinikai vizsgálatokban jelentett mellékhatások illetve gyógyszeres kölcsönhatások ismerete elengedhetelen annak érdekében, hogy a járványhelyzetben szélesebb betegcsoportokban történő alkalmazásuk esetén minimalizálni tudjuk a gyógyszereléssel kapcsolatos nem kívánatos események bekövetkeztét.

Külön említésre méltó, hogy a hidroxiklorokint gyakran ajánlják együtt azithromycinnel, azonban elegendő klinikai tapasztalat hiányában együttadásuk körültekintést igényel.

Ebben az útmutatóban a COVID-19 terápiájában Magyarországon potenciálisan alkalmazott hatóanyagok (lopinavir/ritonavir, klorokin, hidroxiklorokin) interakciós profilja és mellékhatásai kerülnek összefoglalásra.

## GYÓGYSZEREK METABOLIZMUSA

A szervezetbe került legtöbb hatóanyag a CYP450 enzimrendszeren keresztül metabolizál az ún. I. és II. fázison keresztül, melyet követően a szervezet már képes az eliminációjukra. Az I. fázis során a hatóanyagok oxidációs folyamatokon vagy hidrolízisen mennek át, melyeket a CYP450 enzimcsalád több enzime katalizál, úgy mint CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. A II.fázisban különböző transzferázok (pl. uridin-5-difoszfát-glucuronosiltranszferáz, UGT) segítségével konjugációs folyamatok mennek végbe.

Az fenti metabolikus utak mellett, fontos megemlíteni azokat a transzportereket, amelyek a vékonybél, máj, vese, vagy a központi idegrendszer sejtjeinek apicalis vagy basolateralis felszínén találhatóak meg. Ezek a carrierek a hatóanyagok felszívódásában vagy kiválasztásában játszanak fontos szerepet. Az ABC (ATP Binding Cassette) pumpák családjába tartoznak az organikus kation transzporterek (OCT), organikus anion transzporterek (OAP, OATP) és az úgynevezett „multidrug resistance protein” (MDR). Funkció szempontjából influx (OATP) és efflux (MDR) pumpákat különböztetünk meg.

## GYÓGYSZER INTERAKCIÓK

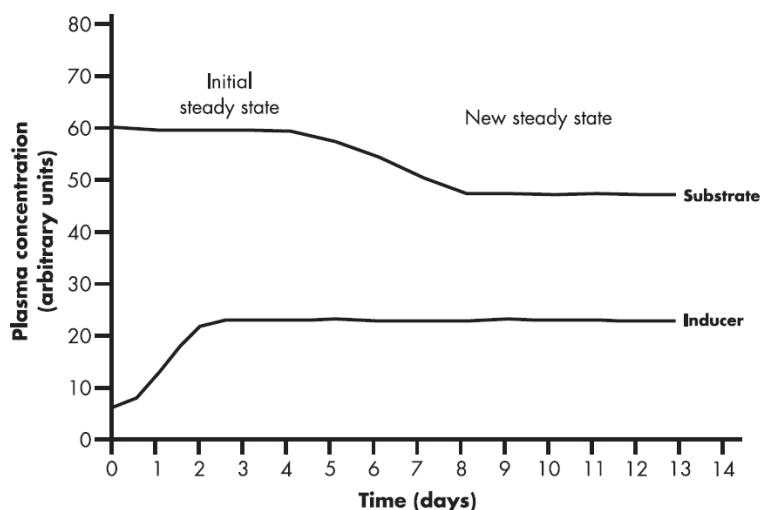
Az egyes hatóanyagok nem csak szubsztrátjai, de inhibitorai vagy induktorai is lehetnek a különböző enzimeknek.

Az enzimet gátló gyógyszerek lelassíthatják vagy blokkolhatják az enzim aktivitását, amely az ezen enzimtől függő gyógyszer fokozott szérumszínjét eredményezhetik, ezáltal megnyúlt farmakológiai hatáshoz és/vagy toxicitáshoz vezethetnek. Fontos megemlíteni, hogy az enzimgátlás azonnal kialakuló hatás (1.ábra).



1. ábra: A plazmakoncentráció változása potens CYP450 enzim inhibitor jelenlétében

Az enzimet indukáló gyógyszerek fokozzák a metabolizáló enzimek képződését, s a nagyobb metabolikus aktivitás eredményeként növelik a képződött metabolitok mennyiségét, ezáltal az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer szérumszintjének akár a terápiás szint alá történő csökkenését idézik elő. Ennek következtében a klinikai válasz csökkenhet, vagy akár el is maradhat. Azon gyógyszerek esetén, amelyek aktiválása P450 metabolizmust igényel, az aktív metabolitok a vártnál gyorsabban történő képződése fokozott mellékhatásokhoz vagy toxicitáshoz vezethet. Az enzimindukció nem azonnal kialakuló hatás, általában fokozatosan, napok (3-4 nap) alatt alakul ki teljesen (2.ábra).



2. ábra: A plazmakoncentráció változása potens CYP450 enzim induktor jelenlétében

# FARMAKOLÓGAI TULAJDONSÁGOK

## LOPINAVIR/RITONAVIR

### Metabolizmus

A lopinavir és a ritonavir is a májban a CYP3A4 enzimén keresztül metabolizálódik. A lopinavir a CYP3A4, míg a ritonavir CYP3A4 és CYP2D6 enzim inhibitora (CYP3A4 > CYP2D6). A ritonavir a P-glikoproteinhez (MDR1) nagy affinitással kötődik és gátolja annak működését. Ezen kívül a BCRP és OATP1P1 transzportereket is gátolja. A ritonavir induktorként serkentheti a CYP1A2, a CYP2C8 és CYP2C19 izoenzimek katalizálta oxidációt és glukuronidációt, ilymódon fokozva az ezen utakon át metabolizálódó egyes hatóanyagok biotranszformációját.

### Interakciós potenciál

A lopinavir/ritonavir szedése megemelheti azon gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyeket főként a CYP3A4 enzim metabolizál. Fontos megemlíteni, hogy a kismolekulájú gyógyszerek több, mint felének a metabolizmusa történik a CYP 3A4 enzimén keresztül, ezért a gyógyszeres interakciók száma magas. A lopinavir/ritonavir in vivo bizonyítottan indukálja saját metabolizmusát és megnöveli a CYP2C9 és a CYP2C19 általi, és a glukuronidációval metabolizálódó gyógyszerek biotranszformációját.

## KLOROKIN ÉS HIDROXIKLOROKIN

A klorokin és hidroxiklorokin hatása, farmakokinetikai paraméterei, metabolizmusa és mellékhatás-profilja hasonló.

### Metabolizmus

A klorokin és hidroxiklorokin CYP2C8, CYP3A4 és CYP2D6 enzimeken keresztül metabolizálódik. Ezen enzimek inhibitorai vagy induktorai növelhetik illetve csökkenthetik a hatóanyagok plazmakoncentrációját, ezáltal ilyen szerekkel történő együtt alkalmazás esetén fokozott elővigyázatosság szükséges.

### Interakciós potenciál

A klorokin és hidroxiklorokin a CYP2D6 izoenzim, illetve a P-glikoprotein (MDR1) transzporter enyhe inhibitora. Ezen útvonalakon metabolizálódó gyógyszerekkel együtt alkalmazva a gyógyszerek hatásának monitorozása szükséges, különös figyelemmel a szűk terápiás indexű hatóanyagokra.

### Farmakokinetikai tulajdonságok

A klorokin a májban, lépben, vesékben és a tüdőkbén raktározódik, ezeken a helyeken a plazmakoncentráció 200-700-szorosát is elérheti. Erősen kötődik a melanin-tartalmú sejtekhez (bőrben, szemben). Eliminációs félideje 30-60 nap, de a szövetekben hónapokkal, sőt akár évekkel a kezelés befejezése után is perzisztálhat. A hidroxiklorokin terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 50 nap (teljes vér), illetve 32 nap (plazma).

### Toxicitás

A klorokin és hidroxiklorokin terápiás tartománya nagyon szűk. Már napi 20mg/kg klorokin is komoly toxikológai kockázatot jelent, 30mg/kg/nap dózis pedig letális. A klorokin és hidroxiklorokin szemtoxicitásának legkritikusabb kockázati tényezője a súlyhoz viszonyított túlságosan magas dózis. A klorokin esetén 2,3 mg/kg, míg hidroxiklorokinnál 6,5mg/kg átlagos napi dózis felett növekszik mind a populációs, mind az éves járulékos kockázat. Az extrém magas dózisok veszélyesek lehetnek.

A súlyos toxicitás jelei klorokin esetében 1-3 órán belül, míg hidroxiklorokinnál akár 30 percen belül jelentkeznek és a halál általában a gyógyszer bevitelét követően 2-3 óra múlva bekövetkezik.

A legfontosabb klinikai tünetek az idegrendszer (a betegnél szédülés és álmoság jelentkezhet fejfájással, amit hirtelen látásvesztés és konvulzió követ), a légzés és a vérkeringés (hypotonia és ritmuszavarok (VT,VF, TdP)) súlyos károsodása. A halál általában szívmegállás miatt következik be, ami a hatóanyagok szívimra gyakorolt direkt hatásának a következménye.

A hypokalaemia mértéke utalhat az intoxikáció súlyosságára és hasznos lehet a diagnosztikában. A klorokin/hidroxiklorokin indukálta hypokalaemia inkább egy transzport-dependens mechanizmus eredménye lehet, mint valódi kálium hiányé. A túlzott korrekció hyperkalaemiát eredményezhet.



## MELLÉKHATÁSOK, KARDIÁLIS HATÁSOK

### LOPINAVIR/RITONAVIR

#### Mellékhatások

A lopinavir/ritonavir-ral összefüggő leggyakoribb mellékhatások a kezelés kezdetén a hasmenés, émelygés és hányás, míg később a hypertriglyceridaemia és a hypercholesterinaemia. Fontos megjegyezni, hogy a lopinavir/ritonavir-t szedő betegek esetén pancreatitis előfordulásáról számoltak be, beleértve azokat, akiknél hypertriglyceridaemia fejlődött ki.

#### Kardiális hatások

A terápia során a PR intervallum enyhe megnyúlásáról számoltak be. Fokozott elővigyázatosság szükséges a PR intervallumot megnyújtó szerekkel való együttes alkalmazás során.

### KLOROKIN ÉS HIDROXIKLOROKIN

#### Mellékhatások

A klorokinnal és a hidroxiklorokinnal összefüggő leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, különböző bőrkiütések, viszketés, emésztőrendszeri zavarok, hányinger, hányás, hasmenés.

Előfordult látászavar, homályos látás és fókuszálási nehézség, de ezek gyakoribbak nagyobb dózisok esetén, amikor összefüggésben lehetnek keratopathiával vagy retinopathiával. A keratopathia általában cornea homály formájában jelentkezik, és általában reverzibilis a klorokin leállítását követően. A retinopathia a klorokin és hidroxiklorokin szemre kifejtett legsúlyosabb mellékhatása, ami súlyos látáskárosodást okozhat. A károsodás irreverzibilis és a terápia leállítását követően is progrediálhat. A retinopathia kialakulásának azoknál a legnagyobb a kockázata, akik nagyobb dózisokat hosszabb ideig szednek.

A klorokin és a hidroxiklorokin növelheti a görcsrohamok kockázatát azoknál a betegeknél, akiknek kórtörténetében epilepszia szerepel.

Akut extrapiramidális rendellenességek előfordulhatnak. Továbbá esetenként jelentkező mellékhatás lehet a pszichózis, delírium, agitáció, zavartság, öngyilkos viselkedés és hallucinációk előfordulása.

A klorokin és hidroxiklorokin inzulin rezisztenciát csökkentő hatása miatt a kezelés alatt hypoglikæmia előfordulhat, különösen antidiabetikus szerekkel egyidejűleg történő alkalmazás esetén.

A klorokin és hidroxiklorokin a psoriasisos tünetek exacerbációját okozhatja. A porfiriás betegek esetén a klorokin és hidroxiklorokin kezelés állapotromláshoz vezethet. Ezen betegcsoportok esetén a szerek alkalmazása ellenjavallt, illetve csak akkor alkalmazható, ha biztonságosabb lehetőség nem áll rendelkezésre.

#### Kardiális hatások

A klorokin a nagy, a hidroxiklorokin a közepes kockázatú szerek csoportjába tartozik a QT szakasz megnyúlást okozó potenciált tekintve. EKG vizsgálat szükséges a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés során szoros EKG kontroll javasolt mindkét hatóanyag esetén. A QT megnyúlás jelentős lehet, ha a klorokint vagy hidroxiklorokint más, szintén potenciálisan QT szakaszt nyújtó szerekkel együtt alkalmazzák.

## QT SZAKASZT MEGNYÚLÁST OKOZÓ ÉS TdP -t KIVÁLTÓ SZEREK

A QT-szakasz megnyúlását a kamrai akciós potenciálok repolarizációs fázisának meghosszabbodása idézi elő. Bár ismert a ritka, veleszületett formája, ugyanakkor a szerzett, legtöbbször gyógyszer-indukálta QT megnyúlás sokkal gyakoribb. A QT megnyúlás talaján torsades de pointes (TdP) ventricularis tachycardia léphet fel, amely kamrafibrillációba (VF) alakulhat át és hirtelen szívhalált okozhat. Az egyes gyógyszerek QT megnyúlást okozó potenciálja különböző, legtöbb esetben a gyógyszer szokásos dózisában alacsony a klinikai kockázat. Fokozott figyelmet kell fordítani a monitorozásra két, vagy több QT-szakaszt potenciálisan megnyújtó szer egyidejű alkalmazása esetén, illetve, ha ilyen gyógyszert más, TdP rizikóját fokozó szerrel (pl. hypokalémiát előidéző gyógyszerek) együtt alkalmazzuk. Szintén szoros kontrollt igényel, ha a potenciálisan QT-szakaszt megnyújtó gyógyszer koncentrációjának emelkedése következik be, például gyógyszer interakció eredményeként. A 3. ábra foglalja össze az egyes gyógyszerek és a QT-szakasz megnyúlás, valamint a TdP kapcsolatát.

Ezek a gyógyszerek a QT szakasz megnyúlását okozzák, DE nincs bizonyíték a TdP kockázatának növekedésére helyes alkalmazásuk esetén.

alfuzosin, aripiprazol, buprenorfin, dexmedetomidin, flupentixol, granisetron, klozapin, lacidipin, lopinavir/ritonavir, maprotilin, memantin, mianserin, mirtazapin, norfloxacin, ofloxacin, paliperidon, prometazin, tacrolimus, tamoxifen, tiaprid, tizanidin, tramadol, venlafloxin, zuclopentixol

Ezen gyógyszerek alkalmazása összefüggésbe hozható a TdP kialakulásával, DE csak bizonyos esetekben (pl. dózistúllépés, hypokalemia esetén, vagy gyógyszerinterakció következtében) VAGY olyan állapot kialakulását okozzák, mely TdP-hez vezethet (pl. QT-szakaszt nyújtó gyógyszer metabolizmusának gátlása, elektrolitszint eltolása, stb.)

amisulprid, amitriptilin, amphotericin b, esomeprazol, famotidin, fluoxetin, fluvoxamin, furosemid, hct, hidroxizin, indapamid, ivabradin, klomipramin, kvetiapin, lansoprazol, loperamid, metoklopramid, metronidazol, olanzapin, omeprazol, pantoprazol, paroxetin, piperacillin-tazobaktám, posakonazol, propafenon, risperidon, sertralin, trazodon, voriconazol, ziprasidon

Ezek a gyógyszerek a QT szakasz megnyúlását okozzák ÉS egyértelműen fennáll a TdP kockázata, még helyes alkalmazás esetén is.

amiodaron, azitromycin, cilostazol, ciprofloxacin, citalopram, domperidon, escitalopram, fluconazol, haloperidol, hidroxiklorokin, klaritromycin, klorokin, klórpromazin, klóroprotixén, levofloxacin, levomepromazin, moxifloxacin, ondansetron, prokainamid, propofol, sevoflurán, sotalol

**3. ábra: A QT szakasz megnyúlásával és/vagy TdP kialakulásával összefüggésbe hozható gyógyszerek**

# A CYP3A4 IZOENZIM KLINIKUMBAN GYAKRAN ALKALMAZOTT SZUBSZTRÁTJAI

A lopinavir és ritonavir a P450 CYP3A izoenzim inhibitoraként potenciálisan gátolja az ezen az enzimen történő gyógyszermetabolizmust. Ezért a CYP3A4 szubsztrátok (4.ábra) és lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása esetén figyelemmel kell lenni az esetlegesen megnövekedett plazmakoncentráció okozta hatás- vagy mellékhatás fokozódásra. Különösen szoros monitorozást igényel, ha az adott gyógyszer szűk terápiás indexű.

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p><b>TÁPCSATORNA ÉS ANYAGCSERE</b></p> <p><u>PROTONPUMPA INHIBÍTOROK</u><br/>esomeprazol<br/>lansoprazol<br/>omeprazol<br/>pantoprazol<br/>rabeprazol</p> <p><u>HÁNYÁSCSILLAPÍTÓK ÉS ÉMELYGÉS ELLENI SZEREK</u><br/>granisetron<br/>ondansetron</p>  | <p><b>KÖZPONTI IDEGRENSZER</b></p> <p><u>ANTIDEPRESSZANSOK</u><br/>amitriptylin<br/>citalopram<br/>clomipramin<br/>imipramin<br/>fluoxetin<br/>mirtazapin<br/>sertralin<br/>trazodon<br/>Venlafaxin</p> <p><u>ANTIPSZIHOTIKUMOK</u><br/>aripiprazol<br/>klorpromazin<br/>klozapin<br/>haloperidol<br/>kvetiapin<br/>risperidon<br/>ziprasidon</p> <p><u>ANXIOLYTIKUMOK</u><br/>alprazolam<br/>diazepam<br/>buspiron</p> <p><u>ALTATÓK ÉS NYUGTATÓK</u><br/>midazolam<br/>nitrazepam<br/>zaleplon<br/>zolpidem<br/>zopiclon</p> <p><u>ANTIPILEPTIKUMOK</u><br/>karbamazepin<br/>klonazepám<br/>zonisamid</p> | <p><b>SYSTEMÁS FERTŐZÉSELLENES SZEREK</b><br/>flukonazol<br/>klarithromycin<br/>vorikonazol</p> <p><b>CORTICOSTEROIDOK</b><br/>budesonid<br/>dexamethason<br/>fluticason<br/>hydrocortisone<br/>methylprednisolon<br/>prednison</p> <p><b>DAGANATELLENES ÉS IMMUNMODULANS SZEREK</b><br/>cyclosporin<br/>sirolimus<br/>tacrolimus</p> <p><b>ANALGETICUMOK</b><br/>diclofenak<br/>fentanyl<br/>meloxicam<br/>sufentanyl</p> <p><b>EGYÉB SZEREK</b><br/>cilostazol<br/>desloratadin<br/>loratadin<br/>montelukast</p> |
| <p><b>CARDIOVASCULARIS RENDSZER</b></p> <p><u>CALCIUM-CSATORNA BLOKKOLÓK</u><br/>amlodipin<br/>diltiazem<br/>felodipin<br/>lercanidipin<br/>nifedipin<br/>nimodipin<br/>verapamil</p> <p><u>HMG CoA REDUKTÁZ INHIBÍTOROK</u><br/>atorvastatin<br/>szimvastatin</p> <p><u>ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK</u><br/>amiodaron<br/>lidocain<br/>mexiletin<br/>Propafenon</p> |   |   |

4. ábra: A CYP3A4 izoenzim klinikai gyakorlatban legtöbbször alkalmazott szubsztrátjai

## GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK

A gyógyszerinterakciók értékelésénél a következőket ajánlott figyelembe venni:

- az ezen gyógyszereket kapó betegek potenciálisan kritikus állapota
- a kísérleti terápiák és egyéb gyógyszerek együtt alkalmazásának várhatóan rövid időtartama
- az egyéb együtt alkalmazott gyógyszerek átmeneti felfüggesztésének lehetősége
- elérhető biztonságosabb alternatívák
- klorokin, hidroxiklorokin hosszú felezési ideje

A mellékelt táblázat a lopinavir/ritonavir, illetve a klorokin és hidroxiklorokin együtt alkalmazott gyógyszerekkel való ismert és teoretikus kölcsönhatásait tartalmazza. A lista nem feltétlenül teljes és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. További részletes információk találhatóak az adott hatóanyagok alkalmazási előírásaiban.

A táblázat összeállítása a Lexicomp® gyógyszerinterakciós adatbázis és az egyes készítmények alkalmazási előíratainak felhasználásával készült. Az egyes hatóanyagpárok kölcsönhatásainak értékelésére a Lexicomp Drug Interactions egy széles körben elfogadott adatbázis. Jól ismert, hogy még a nemzetközileg elfogadott és széles körben használt adatbázisok között is lehetnek jelentősebb különbségek egy-egy hatóanyagpár besorolására vonatkozóan. Ezekre azonban a jelen anyag nem tér ki, mivel a Lexicomp® gyógyszerinterakciós adatbázis besorolásait vettük alapul.

Az interakciók osztályozásához a Lexicomp® adatbázis által használt jelölések kerültek alkalmazásra. A szín- és betűkódok magyarázatát az alábbi táblázat tartalmazza:

|   |  |
|---|--|
| X | Az együttes alkalmazás kerülendő. A két gyógyszer együttes alkalmazása klinikailag szignifikáns kölcsönhatást eredményez. Az interakció kockázata általában meghaladja a terápia várható előnyeit. A kombináció kontraindikált.  |
| D | A terápia módosítására lehet szükség. A két gyógyszer együttes alkalmazása várhatóan klinikailag szignifikáns kölcsönhatást eredményez. Minden esetben egyedi mérlegelés szükséges a várható előny-kockázat figyelembevételével. Amennyiben a várható előnyök meghaladják a kölcsönhatás eredményeként fellépő esetleges kockázatokat, a gyógyszerek egyidejű alkalmazása szoros monitorozás mellett végzendő. Szükség lehet a gyógyszerek dózisának módosítására. Alternatív gyógyszer alkalmazása megfontolandó. |
| C | A terápia szoros monitorozása javasolt. A két gyógyszer együttes alkalmazása várhatóan klinikailag szignifikáns kölcsönhatást eredményez. A két gyógyszer alkalmazásának terápiás előnyei általában meghaladják a kölcsönhatás eredményeként fellépő kockázatokat. Előre felépített monitorozási stratégiát kell alkalmazni, mely alkalmas az esetleges negatív hatások felismerésére. A gyógyszerek dózisának módosítására általában csak az esetek kis részében van szükség.                                     |
| B | Beavatkozás nem szükséges. A két gyógyszer együttes alkalmazása várhatóan nem eredményez klinikailag releváns kölcsönhatást.   |

## INTERAKCIÓS TÁBLÁZATOK HATÁSTANI CSOPORTOK SZERINT

| ANTIVIRÁLIS SZEREK         | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ |
|----------------------------|-------|--|-----|--|------|
| <b>lopinavir/ritonavir</b> |       |  | D   | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia módosítására lehet szükség. |      |
| <b>klorokin</b>            | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia módosítására lehet szükség. |     |  |      |
| <b>hidroxiklorokin</b>     |       |  |     |  |      |

| ANESZTETIKUMOK,<br>FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK | LPV/r | MEGJEGYZÉS | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--|-------|------------|-----|---|------|------------|
| <b>bupivacain</b>                      |       |            | C   | A methemoglobinémia rizikóját növelő gyógyszerek fokozhatják a lokálanesztetikumok toxikus hatásait, így a methemoglobinémia kockázatát. A specifikus tünetek (hypoxia, cianózis) szoros monitorozása szükséges.  |      |            |
| <b>propofol</b>                        |       |            | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |            |

| ANESZTETIKUMOK,<br>FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--|-------|---|-----|---|------|------------|
| <b>sevofluran</b>                      |       |   | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |            |
| <b>sufentanyl</b>                      | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. Javasolt a sufentanyl dózisának csökkentése, illetve az esetlegesen fellépő toxikus hatások (pl. légzésdepresszió) monitorozása. Az erős CYP3A inhibitor elhagyása esetén a sufentanyl dózis emelésére lehet szükség, illetve fokozottan kell figyelni az opioid-megvonás esetlegesen jelentkező tüneteit. |     |   |      |            |

| ANESZTETIKUMOK,<br>FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--|-------|---|-----|------------|------|------------|
| <b>fentanyl</b>                        | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. Javasolt a fentanyl dózisának csökkentése, illetve az esetlegesen fellépő toxikus hatások (pl. légzésdepresszió) monitorozása. Az erős CYP3A inhibitor elhagyása esetén a fentanyl dózis emelésére lehet szükség, illetve fokozottan kell figyelni az opioid-megvonás esetlegesen jelentkező tüneteit.   |     |            |      |            |
| <b>morfin</b>                          | C     | A ritonavir P-glycoprotein/ABCB1 inhibitoraként gátolja a P-glycoprotein/ABCB1 szubsztrátok, így a morfin efflux transzportját. A morfin plazmakoncentrációja növekedhet. Az esetlegesen fellépő toxicitási tünetek (pl. légzésdepresszió) monitorozása szükséges. Az antiretrovirális hatást kiváltó, ill. más szerek hatásainak fokozásához szükséges dózisban adagolt ritonavir egyidejű alkalmazásakor a glükuronidáció indukálása miatt viszont csökkenhet a morfin plazmaszintje. |     |            |      |            |



| ANESZTETIKUMOK,<br>FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|--|-------|---|-----|---|------|--|
| <b>oxycodon</b>                        | D     | Az opiát toxicitási tünetek (szedáció, légzésdepresszió) szoros monitorozása szükséges oxycodon erős CYP3A4 inhibitorral történő együttadása esetén. Az oxycodon dózisének csökkentésére lehet szükség.   |     |   |      |  |
| <b>tramadol</b>                        | C     | A ritonavir egyidejűleg növelheti a tramadol plazmaszintjét, illetve csökkentheti a tramadol aktív metabolitok koncentrációját. Lopinavir/ritonavir és tramadol egyidejű alkalmazása esetén így mind a fokozott, mind a csökkent terápiás válasz monitorozása szükséges. A tramadol dózisének módosítására lehet szükség. | C   | Tramadol és klorokin együtt alkalmazás esetén nő a hypoglikémia kockázata. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. | C    | Tramadol és hidroxiklorokin együtt alkalmazás esetén nő a hypoglikémia kockázata. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. |

| ANTIARITMIÁS SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|---------------------|-------|--|-----|--|------|--|
| <b>amiodaron</b>    | X     | A lopinavir/ritonavir növeli az amiodaron plazmaszintjét. A kombináció ellenjavallt. Amennyiben az együtt alkalmazás elkerülhetetlen, az amiodaron plazmakoncentrációjának és a hatásának szoros monitorozása szükséges, különös tekintettel a QT megnyúlásra. | D   | Együtt alkalmazás esetén fokozott a QT-megnyúlás veszélye. Alternatív készítmény alkalmazása megfontolandó. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, a terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata.<br><br>Az alkalmazási előírat nem javasolja a két hatóanyag együttadását. | C    | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |
| <b>lidocain</b>     | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a lidocain koncentrációja növekedhet. A terápia módosítására lehet szükség.  | C   | A methemoglobinémia rizikóját növelő gyógyszerek fokozhatják a lokálanesztetikumok toxikus hatásait, így a methemoglobinémia kockázatát. A specifikus tünetek (hypoxia, cianózis) szoros monitorozása szükséges.   |      |  |

| ANTIARITMIÁS SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|---------------------|-------|--|-----|--|------|---|
| <b>propafenon</b>   | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a propafenon koncentrációja növekedhet. Az együtt alkalmazás kontraindikált. | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |

| ANTIBIOTIKUMOK       | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|----------------------|-------|--|-----|---|------|---|
| <b>azitromycin</b>   | C     | A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő az azitromycin koncentrációja. Továbbá a lopinavir/ritonavir P-glycoprotein/ABCB1 inhibitoraként gátolja a P-glycoprotein/ABCB1 szubsztrátok, így az azitromycin efflux transzportját. A plazmakoncentrációk növekedhetnek. Szoros monitorozás szükséges.  | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata.  | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.  |
| <b>ciprofloxacin</b> | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C   | A vércukorszint csökkentő hatású szerek esetében óvatosságra van szükség kinolon antibiotikumokkal történő együttadáskor. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. A terápia első napjaiban a hypoglikémia, később a hyperglikémia rizikója fokozott. Együttadás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | C    | A vércukorszint csökkentő hatású szerek esetében óvatosságra van szükség kinolon antibiotikumokkal történő együttadáskor. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. A terápia első napjaiban a hypoglikémia, később a hyperglikémia rizikója fokozott. Együttadás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |

| ANTIBIOTIKUMOK       | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|----------------------|-------|---|-----|---|------|---|
| <b>klaritromycin</b> | X     | A lopinavir/ritonavir és a klaritromycin egyidejű alkalmazása kontraindikált. Amennyiben az együtt alkalmazás elengedhetetlen, a klaritromycin dózisa nem haladhatja meg az 1000 mg/nap adagot. | X   | A klaritromycin erős CYP3A4 inhibítorként növeli a klorokin plazmaszintjét, így hatását/mellékhatásait. Ráadásul mindkét szer fokozza a QT szakasz megnyúlását. A fenti, potenciálisan életveszélyes komplikációkhoz vezető interakciók miatt a két szer egyidejű alkalmazása kontraindikált. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |

| ANTIBIOTIKUMOK      | LPV/r    | MEGJEGYZÉS  | CLQ      | MEGJEGYZÉS   | HCLQ     | MEGJEGYZÉS   |
|---------------------|----------|---|----------|--|----------|--|
| <b>levofloxacin</b> | <b>B</b> | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | <b>C</b> | A vércukorszint csökkentő hatásokkal rendelkező szerek esetében óvatosságra van szükség kinolon antibiotikumokkal történő együttes alkalmazáskor. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. A terápia első napjaiban a hypoglikémia, később a hyperglikémia rizikója fokozott. Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | <b>C</b> | A vércukorszint csökkentő hatásokkal rendelkező szerek esetében óvatosságra van szükség kinolon antibiotikumokkal történő együttes alkalmazáskor. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. A terápia első napjaiban a hypoglikémia, később a hyperglikémia rizikója fokozott. Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |

| ANTIBIOTIKUMOK      | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|---------------------|-------|---|-----|--|------|--|
| <b>moxifloxacin</b> | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C   | A vércukorszint csökkentő hatásokkal rendelkező szerek esetében óvatosságra van szükség kinolon antibiotikumokkal történő együttes alkalmazáskor. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. A terápia első napjaiban a hypoglikémia, később a hyperglikémia rizikója fokozott. Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | C    | A vércukorszint csökkentő hatásokkal rendelkező szerek esetében óvatosságra van szükség kinolon antibiotikumokkal történő együttes alkalmazáskor. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. A terápia első napjaiban a hypoglikémia, később a hyperglikémia rizikója fokozott. Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |
| <b>rifampicin</b>   | X     | A rifampicinnel egyidejű alkalmazás a lopinavir plazmaszintjének csökkenéséhez vezet. A rifampicin továbbá fokozza a lopinavir-asszociált hepatotoxicitás kockázatát. A kombináció kontraindikált.  | D   | Alternatív terápiás lehetőség alkalmazása megfontolandó. A rifampicin CYP induktor hatása csökkent klorokin plazmakoncentrációhoz vezet.   |      |  |

| ANTIFUNGÁLIS SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|---------------------|-------|---|-----|---|------|---|
| <b>flukonazol</b>   | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C   | A klorokin hatásának és toxicitásának növekedésére kell számítani flukonazzal történő együtt alkalmazás esetén. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |
| <b>posakonazol</b>  | C     | A két gyógyszer egyidejű alkalmazása esetén a ritonavir hatásának és toxicitásának fokozott monitorozása javasolt.  | D   | Alternatív terápiás lehetőség alkalmazása megfontolandó. A posakonazol CYP3A4 inhibitor hatása emelkedett klorokin plazmakoncentrációhoz vezet.   |      |   |
| <b>vorikonazol</b>  | X     | A lopinavir/ritonavir csökkentheti a vorikonazol plazmakoncentrációját. A kombináció kontraindikált. Amennyiben az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, figyelembe kell venni a vorikonazol potenciálisan szubterápiás plazmakoncentrációját.   | X   | A vorikonazol erős CYP3A4 inhibitorként növeli a klorokin plazmaszintjét, így hatását/mellékhatásait. Ráadásul mindkét szer fokozza a QT szakasz megnyúlását. A fenti, potenciálisan életveszélyes komplikációkhoz vezető interakciók miatt a két gyógyszer egyidejű alkalmazása kontraindikált.  | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |



| ANTIPILEPTIKUMOK    | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|---------------------|-------|---|-----|---|------|------------|
| <b>clonazepam</b>   | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek. A fokozott terápiás válasz/toxicitás szoros monitorozása szükséges. Megfontolandó a dózis csökkentése vagy alternatív terápiás lehetőségek alkalmazása.  |     |   |      |            |
| <b>fenitoin</b>     | D     | A lopinavir/ritonavir csökkentheti a fenitoin szérumszintjét. A fenitoin csökkentheti a lopinavir/ritonavir szérumszintjét. A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk a lopinavir/ritonavir okozta CYP2C9- és CYP2C19-indukció következtében közepes mértékben csökkennek. A fenitoin dózisának módosítására szükség lehet. Javasolt a fenitoint szintet ellenőrizni. | D   | A fenitoin CYP3A4 induktor hatása csökkent klorokin plazmakoncentrációhoz vezet. A csökkent terápiás válasz monitorozása szükséges. Megfontolandó a dózis módosítása, vagy alternatív terápiás lehetőség alkalmazása.     |      |            |
| <b>karbamazepin</b> | D     | Karbamazepin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek. Lopinavir: A koncentrációk a karbamazepin és fenobarbitál okozta CYP3A-indukció következtében csökkenhetnek. A lopinavir dózisának emelése válhat szükségessé.   | D   | A karbamazepin CYP3A4 induktor hatása csökkent klorokin plazmakoncentrációhoz vezet. A csökkent terápiás válasz monitorozása szükséges. Megfontolandó a dózis módosítása, vagy alternatív terápiás lehetőség alkalmazása. |      |            |

| ANTIEPILEPTIKUMOK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|-------------------|-------|---|-----|--|------|------------|
| <b>lacosamid</b>  | C     | Az erős CYP3A4 inhibitor lopinavir/ritonavir növelheti a lacosamid plazmakoncentrációját egyidejű alkalmazás esetén. Különösen szoros monitorozás szükséges csökkent vese- vagy májfunkció esetén, mely állapotokban magasabb a lacosamid toxicitás kialakulásának kockázata.   |     |  |      |            |
| <b>lamotrigin</b> | D     | A lopinavir a glükuronidáció indukálása révén csökkentheti a lamotrigin szérumszintjét. Lopinavir/ritonavir terápiát kezdő vagy abbahagyó betegek, akik egyidejűleg fenntartó dózisban lamotrigint szednek: szükséges lehet a lamotrigin dózisének emelése a lopinavir/ritonavir terápia megkezdésekor, illetve csökkentése annak abbahagyásakor, ezért a lamotrigin plazmakoncentrációját monitorozni kell, különösen az egyidejű kezelés megkezdése vagy abbahagyása előtt és további két hétig annak eldöntésére, hogy szükséges-e a lamotrigin dózismódosítása. |     |  |      |            |
| <b>valproát</b>   | C     | A betegeket szorosan monitorozni kell a csökkent valproinsav hatás miatt. Javasolt a valproát szintet ellenőrizni.  | C   | A betegeket szorosan monitorozni kell a csökkent valproinsav hatás miatt. Javasolt a valproát szintet ellenőrizni. |      |            |

| ANTIDEPRESSZÁNSOK   | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|---------------------|-------|---|-----|---|------|--|
| <b>amitriptilin</b> | C     | A lopinavir/ritonavir gátolja a CYP2D6 enzimet. Az enzimgátlás miatt a két szer együttadása során fokozottan figyelni kell a triciklusos antidepresszáns szerek esetleges toxikus tüneteire.  | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |  |
| <b>bupropion</b>    | C     | A lopinavir/ritonavir CYP2D6 enzim gátló hatása ellenére a bupropion javasolt adagjának túllépése nélkül, a bupropion hatásosságának szoros klinikai ellenőrzése mellett a két szer együttadható.   | D   | A bupropion a CYP2D6 enzim erős inhibitora, ezáltal magasabb klorokin szérumszintek alakulhatnak ki, melyek mellékhatásokhoz (QT megnyúlás, GI tünetek, pruritus) vezethetnek. Javasolt a beteg szoros monitorizálása, az EKG gyakoribb ellenőrzése.  |      |  |
| <b>citalopram</b>   | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C   | A klorokin,SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.                                     | C    | A hidroxiklorokin,SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |

| ANTIDEPRESSZÁNSOK   | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|---------------------|-------|---|-----|---|------|--|
| <b>clomipramin</b>  | C     | A lopinavir/ritonavir gátolja a CYP2D6 enzimet. Az enzimgátlás miatt a két szer együttadása során fokozottan figyelni kell a triciklusos antidepresszánsok szerek esetleges toxikus tüneteire.  | C   | A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.   | C    | A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.  |
| <b>duloxetin</b>    |       |   | C   | A duloxetin a CYP2D6 enzim gyenge inhibitora. A vércukorszint és az EKG gyakoribb ellenőrzése javasolt.   |      |  |
| <b>escitalopram</b> | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C   | A klorokin,SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C    | A hidroxiklorokin,SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |
| <b>fluoxetin</b>    |       |   | D   | A fluoxetin a CYP2D6 enzim erős inhibitora, ezáltal magasabb klorokin szérumszintek alakulhatnak ki, melyek mellékhatásokhoz (QT megnyúlás, GI tünetek, pruritus) vezethetnek. Javasolt a beteg szoros monitorizálása, az EKG gyakoribb ellenőrzése.  | C    | A hidroxiklorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.   |

| ANTIDEPRESSZÁNSOK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|-------------------|-------|--|-----|---|------|--|
| <b>fluvoxamin</b> |       |  | C   | A klorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.   | C    | A hidroxiklorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges. |
| <b>imipramin</b>  | C     | A lopinavir/ritonavir gátolja a CYP2D6 enzimet. Az enzimgátlás miatt a két szer együttadása során fokozottan figyelni kell a triciklusos antidepresszáns szerek esetleges toxikus tüneteire. |     |   |      |  |
| <b>maprotilin</b> | C     | A lopinavir/ritonavir gátolja a CYP2D6 enzimet. Az enzimgátlás miatt a két szer együttadása során fokozottan figyelni kell a triciklusos antidepresszáns szerek esetleges toxikus tüneteire. |     |   |      |  |
| <b>mirtazapin</b> | C     | A lopinavir/ritonavir gátolja a mirtazapin ebontását, ezért a mellékhatások (szédáció, szájszárazság, hypotonia) fokozatában jelentkezhetnek. A beteg szoros monitorizálása szükséges.       | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |  |

| ANTIDEPRESSZÁNSOK  | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|--------------------|-------|--|-----|---|------|--|
| <b>paroxetin</b>   |       |  | D   | A paroxetin a CYP2D6 enzim erős inhibitora, ezáltal magasabb klorokin szérumszintek alakulhatnak ki, melyek mellékhatásokhoz (QT megnyúlás, GI tünetek, pruritus) vezethetnek. Javasolt a beteg szoros monitorizálása, az EKG gyakoribb ellenőrzése.  | C    | A hidroxiklorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges. |
| <b>reboxetin</b>   | D     | Erős CYP3A4 inhibitorok a reboxetin szérum koncentrációjának 50%-os emelkedését okozták. A reboxetin relatív szűk terápiás indexe miatt a beteg szoros monitorozása szükséges. Megfontolandó a reboxetin dózisának csökkentése.  |     |   |      |  |
| <b>sertralin</b>   |       |  | C   | A klorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.   | C    | A hidroxiklorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges. |
| <b>trazodon</b>    | D     | A lopinavir/ritonavir gátolja a trazodon lebontását, melynek következtében magasabb szérumszintek alakultak ki. Nemkívánatos eseményként hányingert, szédülést, hypotóniát és ájulást jelentettek. Javasolt a trazodon dózisának csökkentése és a beteg szoros monitorozása. | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |  |
| <b>vortioxetin</b> |       |  | C   | A klorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges.   | C    | A hidroxiklorokin, SSRI szerekkel történő együttadása esetén a vércukorszint csökkenhet. A vércukorszint rendszeres ellenőrzése szükséges. |

| ANTIDIABETIKUMOK     | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|----------------------|-------|--|-----|---|------|--|
| <b>dapagliflozin</b> | C     | A lopinavir/ritonavir potenciális vércukorszint-növelő hatása miatt az inzulin és az orális antidiabetikumok dózisának emelésére lehet szükség. Együtt alkalmazás esetén a vércukorszint szoros monitorozása javasolt. | C   | Antidiabetikumokkal és inzulinnal történő együtt alkalmazás esetén nő a hypoglikémia kockázata. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges | C    | Antidiabetikumokkal és inzulinnal történő együtt alkalmazás esetén nő a hypoglikémia kockázata. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. |
| <b>emlagliflozin</b> | C     |  | C   |   | C    |  |
| <b>glimepirid</b>    | C     |  | C   |   | C    |  |
| <b>gliquidon</b>     | C     |  | C   |   | C    |  |
| <b>inzulin</b>       | C     |  | C   |   | C    |  |
| <b>linagliptin</b>   | C     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a saxagliptin szérumkoncentrációja megemelkedhet. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges.                | C   |   | C    |  |
| <b>metformin</b>     | C     | A LPV/r potenciális vércukorszint-növelő hatása miatt az inzulin és az orális antidiabetikumok dózisának emelésére lehet szükség. Együtt alkalmazás esetén a vércukorszint szoros monitorozása javasolt.               | C   |   | C    |  |
| <b>repaglinid</b>    | C     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentráció megemelkedhet. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges.   | C   |   | C    |  |
| <b>saxagliptin</b>   | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a saxagliptin szérumkoncentrációja megemelkedhet. A vércukorszint szoros monitorozása szükséges.   | C   |   | C    |  |
| <b>sitagliptin</b>   | C     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk megemelkedhetnek. A  | C   |   | C    |  |
| <b>vildagliptin</b>  | C     | vércukorszint szoros monitorozása szükséges.   | C   | C   |      |  |

| ANTIPSZICHOTIKUMOK  | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|---------------------|-------|--|-----|--|------|--|
| <b>amisulprid</b>   | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.   | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata.   | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.   |
| <b>aripirazol</b>   | D     | A lopinavir/ritonavir CYP2D6 ÉS CYP3A4 gátlás következtében növelheti az aripirazol plazmakoncentrációkat. A terápia módosítására lehet szükség.   |     |  |      |  |
| <b>klórpromazin</b> | C     | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | D   | Együtt alkalmazás esetén fokozott a QT-megnyúlás veszélye. Alternatív készítmény alkalmazása megfontolandó. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, a terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | C    | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |



| ANTIPSZICHOTIKUMOK  | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|---------------------|-------|--|-----|--|------|--|
| <b>klórprotixén</b> | C     | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | D   | Együtt alkalmazás esetén fokozott a QT-megnyúlás veszélye. Alternatív készítmény alkalmazása megfontolandó. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, a terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | C    | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |
| <b>klozapin</b>     | C     | A lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazásakor valószínűleg emelkedik a klozapin plazmaszintje, ezért a terápia szoros monitorozása szükséges.  | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata.   | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.   |

| ANTIPSZICHOTIKUMOK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|--------------------|-------|--|-----|--|------|--|
| <b>haloperidol</b> | D     | A lopinavir/ritonavir gátolja a CYP2D6 izoenzim működését - emiatt várhatóan megemelkedik a haloperidol plazmaszintje. E szerek és a lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat, és esetlegesen csökkenteni a haloperidol dózisát. | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | C    | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |
| <b>kvetiapin</b>   | D     | A lopinavir/ritonavir és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást. A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja.  | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.  |

| ANTIPSZICHOTIKUMOK    | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|-----------------------|-------|--|-----|--|------|--|
| <b>levomepromazin</b> | C     | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | C   | Az aminokinolonok csökkenthetik a phenothiazinok metabolizmusát, a levomepromazin koncentrációk és hatások növekedése tapasztalható. Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Szoros monitorozás szükséges.   | C    | Az aminokinolonok csökkenthetik a phenothiazinok metabolizmusát, a levomepromazin koncentrációk és hatások növekedése tapasztalható. Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Szoros monitorozás szükséges.   |
| <b>olanzapin</b>      | C     | A ritonavir csökkentheti az olanzapin plazmakoncentrációját. A terápia szoros monitorozására van szükség.  | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |

| ANTIPSZICHOTIKUMOK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|--------------------|-------|--|-----|--|------|--|
| <b>risperidon</b>  | C     | A lopinavir/ritonavir gátolja a CYP2D6 izoenzim működését - emiatt várhatóan megemelkedik a risperidon plazmaszintje. E szerek és a lopinavir/ritonavir egyidejű alkalmazása esetén ajánlatos gondosan monitorozni a terápiás és mellékhatásokat, és esetlegesen csökkenteni a risperidon dózist.  | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |
| <b>tiaprid</b>     | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszerkoncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |

| ANTIPSZICHOTIKUMOK   | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|----------------------|-------|--|-----|--|------|--|
| <b>ziprazidon</b>    | C     | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | D   | Együtt alkalmazás esetén fokozott a QT-megnyúlás veszélye. Alternatív készítmény alkalmazása megfontolandó. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, a terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | C    | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. |
| <b>zuclopentixol</b> | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a zuclopentixol koncentrációja növekedhet. A terápia módosítására lehet szükség.   | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.  |      |  |

| AXIOLITIKUMOK,<br>SEDATIVUMOK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|-------------------------------|-------|--|-----|---|------|------------|
| <b>alprazolam</b>             | D     | A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő az alprazolam koncentrációja. Az esetleges toxikus hatások megjelenését szorosan monitorozni kell. A terápia módosítása válhat szükségessé.    |     |   |      |            |
| <b>diazepam</b>               | D     | A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő az diazepam koncentrációja. Az esetleges toxikus hatások megjelenését szorosan monitorozni kell. A terápia módosítása válhat szükségessé.      |     |   |      |            |
| <b>hydroxizine</b>            | B     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a hydroxyzine plazmakoncentrációja növekedhet.   | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |            |
| <b>klórdiazepoxid</b>         | D     | A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a klórdiazepoxid koncentrációja. Az esetleges toxikus hatások megjelenését szorosan monitorozni kell. A terápia módosítása válhat szükségessé. |     |   |      |            |

| AXIOLITIKUMOK,<br>SEDATIVUMOK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|-------------------------------|-------|--|-----|------------|------|------------|
| <b>midazolam</b>              | X     | Per os midazolám: AUC: ↑ 13-szoros<br>Parenterális midazolám: AUC: ↑ 4-szeres a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében. A lopinavir/ritonavir-t tilos per os midazolámmal együtt alkalmazni, míg parenterális midazolámmal való együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. Mérlegelni kell a midazolám dózisának módosítását. |     |            |      |            |
| <b>zolpidem</b>               | C     | A ritonavir növelheti a zolpidem plazmakoncentrációját. A zolpidem együttadható ritonavirral, azonban a túlzott mértékű szedáció kialakulásának lehetősége miatt gondos monitorozás szükséges.   |     |            |      |            |
| <b>zopiclon</b>               | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a zopiclon koncentrációja növekedhet. A terápia módosítására lehet szükség, illetve alternatívaként a zolpidem alkalmazása megfontolandó.  |     |            |      |            |

| BÉTA-BLOKKOLÓK     | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|--------------------|-------|---|-----|---|------|---|
| <b>bisoprolol</b>  |       |   | C   |   | C    |   |
| <b>carvedilol</b>  | C     | A LPV/r P-glycoprotein/ABCB1 inhibitoraként gátolja a P-glycoprotein/ABCB1 szubsztrátok, így a carvedilol efflux transzportját. A carvedilol koncentrációk növekedhetnek. Szoros monitorozás szükséges. | C   | Az aminokinolonok csökkenthetik a béta-blokkolók metabolizmusát, a béta-blokkoló koncentrációk és hatások növekedése tapasztalható. Szoros monitorozás szükséges. Az interakció kevésbé jelentkezik az elsődlegesen vesén keresztül eliminálódó béta-blokkolóknál (atenolol, nadolol, sotalol). | C    | Az aminokinolonok csökkenthetik a béta-blokkolók metabolizmusát, a béta-blokkoló koncentrációk és hatások növekedése tapasztalható. Szoros monitorozás szükséges. Az interakció kevésbé jelentkezik az elsődlegesen vesén keresztül eliminálódó béta-blokkolóknál (atenolol, nadolol, sotalol). |
| <b>metoprolol</b>  |       |   | C   |   | C    |   |
| <b>nebivolol</b>   |       |   | C   |   | C    |   |
| <b>propranolol</b> |       |   | C   |   | C    |   |



| Ca - CSATORNA BLOKKOLÓK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|-------------------------|-------|---|-----|---|------|------------|
| <b>amlodipin</b>        | C     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia szoros monitorozása szükséges.             |     |   |      |            |
| <b>diltiazem</b>        | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia módosítására lehet szükség.                | C   | A diltiazem a CYP3A4 enyhe inhibitoraként csökkentheti a klorokin metabolizmusát, ezáltal növelve annak koncentrációját. A klorokin mellékhatások megjelenésének szoros monitorozása szükséges.   |      |            |
| <b>felodipin</b>        | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia módosítására lehet szükség.                |     |   |      |            |
| <b>lacidipin</b>        | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a lacidipin koncentrációja növekedhet. A terápia szoros monitorozására van szükség. | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |            |
| <b>lercanidipin</b>     | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a lercanidipin koncentrációja növekedhet. A kombináció kerülendő.                   |     |   |      |            |

| Ca - CSATORNA BLOKKOLÓK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|-------------------------|-------|--|-----|---|------|------------|
| <b>nifedipin</b>        | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia módosítására lehet szükség.   |     |   |      |            |
| <b>nimodipin</b>        | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a nimodipin koncentrációja növekedhet. A nimodipin alkalmazási előírata szerint kontraindikált az együtt alkalmazása erős CYP3A4 inhibitorokkal. Amennyiben elkerülhetetlen az együttadás, a nimodipin hatásának és mellékhatásainak szoros monitorozása szükséges. A klinikai válasz függvényében a nimodipin dózisának csökkentése javasolt. |     |   |      |            |
| <b>verapamil</b>        | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia módosítására lehet szükség.   | C   | A verapamil a CYP3A4 enyhe inhibitoraként csökkentheti a klorokin metabolizmusát, ezáltal növelve annak koncentrációját. A klorokin mellékhatások megjelenésének szoros monitorozása szükséges. |      |            |

| BRONCHODILATÁTOROK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--------------------|-------|---|-----|---|------|------------|
| <b>formoterol</b>  |       |   | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |            |
| <b>salmeterol</b>  | X     | A két szer kombinációja a salmeterol adásával összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események fokozott kockázatával járhat, így pl. QT-megnyúlással, palpitáció érzéssel és sinus tachycardiával | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |            |
| <b>teofillin</b>   | C     | Ritonavirral együtt adva a CYP1A2 izoenzim indukciója miatt szükségessé válhat a teofillin adagjának növelése.  |     |   |      |            |

| KARDIOVASZKULÁRIS SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|--------------------------|-------|---|-----|---|------|---|
| <b>alfuzosin</b>         | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében az alfuzosin plazmakoncentrációja növekedhet. Az alfuzosin alkalmazási előírata szerint kontraindikált az együtt alkalmazása erős CYP3A4 inhibitorokkal. A kombináció kerülendő.  | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |      |   |
| <b>cilostazol</b>        | D     | A lopinavir/ritonavir erős CYP3A4 inhibítorként növelheti a cilostazol plazmaszintjét. A terápiás válasz szoros monitorozása javasolt. A cilostazol dózisának 2x50 mg-ra történő csökkentése megfontolandó.   |     |   |      |   |
| <b>digoxin</b>           | D     | A digoxin-koncentrációk terápiás gyógyszer-szint-monitorozása javasolt. Rendkívüli óvatosság szükséges, ha a lopinavir/ritonavir-t digoxint szedő betegeknek rendelik, mivel a ritonavir P-gp-re gyakorolt akut gátló hatása várhatóan jelentősen emeli a digoxin-szintet. A már lopinavir/ritonavir-t szedő betegeknél a digoxin elkezdése a digoxin-koncentrációknak a vártnál valószínűleg kisebb emelkedését eredményezi. | C   | A digitálisz-intoxikáció veszélye fokozódik tartós együttadás esetén.   | C    | A digitálisz-intoxikáció veszélye fokozódik tartós együttadás esetén. |

| KARDIOVASZKULÁRIS SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--------------------------|-------|--|-----|------------|------|------------|
| <b>doxazozin</b>         | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek. A terápia módosítására lehet szükség. |     |            |      |            |
| <b>eplerenon</b>         | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében az eplerenon koncentrációja növekedhet. A kombináció kerülendő.      |     |            |      |            |
| <b>ivabradin</b>         | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében az ivabradin koncentrációja növekedhet. A kombináció kerülendő.      |     |            |      |            |

| LIPIDSZINTET CSÖKKENTŐ SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|-------------------------------|-------|--|-----|------------|------|------------|
| <b>atorvastatin</b>           | D     | A lopinavir/ritonavir növelheti az atorvastatin plazmakoncentrációját a CYP3A4 gátlása miatt. A dózis csökkentésére vagy a terápia módosítására lehet szükség. Atorvastatin javasolt dózis: 10 mg; vagy fluvastatin. |     |            |      |            |
| <b>rosuvastatin</b>           | D     | A lopinavir/ritonavir növelheti a rosuvastatin plazmakoncentrációját. A dózis csökkentésére vagy a terápia módosítására lehet szükség. Rosuvastatin javasolt dózis 5 mg.   |     |            |      |            |
| <b>szimvastatin</b>           | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szimvastatin koncentrációja növekedhet. A toxicitás (rhabdomyolysis) fokozott kockázata miatt az együtt alkalmazás ellenjavallt.                           |     |            |      |            |

| SZTEROIDOK,<br>HORMONOK  | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--|-------|--|-----|--|------|------------|
| <b>dexametazon</b>   | D     | A dexametazon okozta CYP3A4-indukció következtében a lopinavir koncentrációk csökkenhetnek.  |     |  |      |            |
| <b>Inhalációs, injektálható, vagy intranazális flutikazon-propionát, budesonid, triamcinolon</b> | D     | Erőteljesebb hatások várhatók, ha a flutikazon-propionátot inhalálják. Szisztémás kortikoszteroid hatásokról, köztük Cushing-szindrómáról és mellékvese szuppresszióról számoltak be a ritonavirt és inhalált vagy intranasalisán alkalmazott flutikazon-propionátot kapó betegeknél. A lokális és a szisztémás hatások ellenőrzése mellett mérlegelni kell a glükokortikoidok dózisának csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra történő váltást, ami nem szubsztátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Ezen kívül a glükokortikoidok megvonása esetén a progresszív dózis-csökkentést esetleg hosszabb időn keresztül kell végezni. |     |  |      |            |
| <b>levotiroxin</b>   | C     | A levotiroxinnal kezelt betegeknél a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.  | C   | A levotiroxin plazmakoncentrációját a klorokin csökkentheti. |      |            |

| IMMUNSZUPRESSZÁNSOK        | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS  | HCLQ | MEGJEGYZÉS   |
|----------------------------|-------|--|-----|---|------|--|
| <b>azatioprin</b>          | C     | A glükuronidációt befolyásoló gyógyszerekkel történő együttadás az azatioprin-expozíciót megváltoztathatja. A terápia monitorozása szükséges.  |     |   |      |  |
| <b>ciklosporin</b>         | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a ciklosporin plazmakoncentrációja növekedhet. Ezen gyógyszerek plazmaszintjének stabilizálódásáig a terápiás koncentrációk gyakoribb ellenőrzése szükséges. | D   | A ciklosporin plazmakoncentrációját a klorokin emelheti.  | D    | A ciklosporin plazmakoncentrációját a klorokin emelheti. |
| <b>mikofenolát-mofetil</b> | C     | Az MPA glükuronidációját befolyásoló gyógyszerekkel történő együttadás az MPA-expozíciót megváltoztathatja. A terápia monitorozása szükséges.  |     |   |      |  |
| <b>sirolimus</b>           | D     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a sirolimus plazmakoncentrációja növekedhet. Ezen gyógyszerek plazmaszintjének stabilizálódásáig a terápiás koncentrációk gyakoribb ellenőrzése szükséges.   | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt a gyakoribb EKG ellenőrzés. |      |  |
| <b>tacrolimus</b>          | D     | A LPV/r okozta CYP3A-gátlás miatt a tacrolimus plazmakoncentrációja növekedhet. Ezen gyógyszerek plazmaszintjének stabilizálódásáig a terápiás koncentrációk gyakrabban ellenőrizendők.                              |     |   |      |  |



| TÁPCSATORNÁRA HATÓ SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|---------------------------|-------|--|-----|--|------|---|
| <b>antacidumok</b>        |       |  | D   | Az antacidumok gátolják a klorokin felszívódását, együttes alkalmazás esetén legalább 4 órának kell eltelnie a két gyógyszer bevétele között   | D    | Az antacidumok gátolják a klorokin felszívódását, együttes alkalmazás esetén legalább 4 órának kell eltelnie a két gyógyszer bevétele között  |
| <b>domperidon</b>         | X     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a domperidon plazmakoncentrációja növekedhet. A domperidon alkalmazási előírata szerint kontraindikált az együtt alkalmazása erős CYP3A4 inhibitorokkal. A kombináció kerülendő. | D   | Együttadás esetén fokozott a QT-megnyúlás veszélye. Alternatív készítmény alkalmazása megfontolandó. Amennyiben a kombináció elkerülhetetlen, a terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktó-rokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |
| <b>granisetron</b>        | B     | A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a granisetron plazmakoncentrációja növekedhet.   | B   | Együttadás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.   |      |   |

| TÁPCSATORNÁRA HATÓ SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS  | CLQ | MEGJEGYZÉS   | HCLQ | MEGJEGYZÉS  |
|---------------------------|-------|---|-----|--|------|---|
| <b>loperamid</b>          | B     | A LPV/r P-glycoprotein/ABCB1 inhibitoraként gátolja a transzporter szubsztrátok, így a loperamid efflux transzportját. A loperamid koncentrációk növekedhetnek. Várhatóan alacsony az interakció klinikai jelentősége.  | B   | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése.  |      |   |
| <b>ondansetron</b>        | B     | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. | C   | Együtt alkalmazás esetén fokozódhat a QT-megnyúlás veszélye. A terápia szoros monitorozása, EKG ellenőrzése szükséges. Fokozottan kell figyelni a QT megnyúlás ill. a kamrai aritmiák (TdP-t is beleértve) megjelenését. Egyes rizikófaktorokkal rendelkező betegek esetében (idős kor, női nem, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, magasabb gyógyszerkoncentrációk) magasabb ezen potenciálisan életveszélyes mellékhatások megjelenésének kockázata. | B    | Együtt alkalmazás esetén fokozódik a QT-megnyúlás veszélye. Az interakció klinikai jelentősége várhatóan alacsony. Nincs szükség beavatkozásra a betegek többségében. A QT-megnyúlás szempontjából nagyobb kockázatú betegek esetén (idős kor, női nem, bradycardia, hypokalémia, hypomagnezémia, szívbetegség, ill. magasabb gyógyszer koncentrációk) javasolt az EKG gyakoribb ellenőrzése. |

| VÉRALVADÁSRA HATÓ SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--------------------------|-------|--|-----|------------|------|------------|
| <b>acenokumarol</b>      | C     | A lopinavir/ritonavir az acenokumarol csökkent plazmakoncentrációját okozhatja. Az acenokumarol hatások (INR szint) szoros monitorozása szükséges.   |     |            |      |            |
| <b>apixaban</b>          | D     | A lopinavir/ritonavir erős CYP3A4 és P-gp inhibitor révén növeli az apixaban plazmakoncentrációját. Napi 2x5-10 mg apixaban szedése esetén a szokásos dózis 50%-ra csökkentése javasolt, míg napi 2x2,5 mg szedése esetén az apixaban alkalmazása ellenjavallt lopinavir/ritonavir terápia idején. Alternatív antikoaguláns terápia alkalmazása megfontolandó. |     |            |      |            |
| <b>clopidogrel</b>       | C     | A ritonavir csökkentheti a clopidogrel thrombocytákra kifejtett hatását. Szorosan kell monitorozni a csökkent thrombocyta-aggregációs választ.   |     |            |      |            |
| <b>dabigatran</b>        | C     | A lopinavir/ritonavir P-gp inhibíció révén fokozhatja a dabigatran plazmaszintet. Fokozottan kell figyelni a mellékhatások (vérzések) megjelenését. Csökkent vesefunkció esetén (CrCl<30 mL/perc PF indikációban, CrCl<50 mL/perc egyéb indikációban) a kombináció ellenjavallt.   |     |            |      |            |

| VÉRALVADÁSRA HATÓ SZEREK | LPV/r | MEGJEGYZÉS   | CLQ | MEGJEGYZÉS | HCLQ | MEGJEGYZÉS |
|--------------------------|-------|--|-----|------------|------|------------|
| <b>edoxaban</b>          | D     | A lopinavir/ritonavir P-glycoprotein/ABCB1 inhibítorként fokozhatja az edoxaban szérumszintjét. Egyéb terápiás alternatíva alkalmazása megfontolandó.  |     |            |      |            |
| <b>rivaroxaban</b>       | X     | A lopinavir/ritonavir erős CYP3A4 és P-gp inhibitor révén növeli a rivaroxaban plazmakoncentrációját. A két szer egyidejű alkalmazása ellenjavallt. Alternatív antikoaguláns terápia javasolt.   |     |            |      |            |
| <b>ticagleror</b>        | X     | A ticagleror egyidejű alkalmazása kontraindikált erős CYP3A4 inhibitorokkal, mint a lopinavir/ritonavir. Az egyidejű alkalmazás a ticagleror aktív metabolitjának csökkent plazmakoncentrációját okozhatja, míg a ticagleror plazmaszintjét növelheti. |     |            |      |            |
| <b>warfarin</b>          | C     | A lopinavir/ritonavir a warfarin csökkent plazmakoncentrációját okozhatja. A warfarin hatások (INR szint) szoros monitorozása szükséges.   |     |            |      |            |

## FELHASZNÁLT IRODALOM

Emberi Erőforrások Minisztériuma - A 2020. évben azonosított új koronavírus (SARS-CoV-2) okozta fertőzések (COVID-19) megelőzésének és terápiájának kézikönyve (2020.03.25.)

Gary H.Wynn et al. Clinical Manual of Drug Interactions Principles For Medical Practice, American Psychiatric Publishing 2009

CredibleMeds® adatbázis

<https://www.crediblemeds.org/>

DELAGIL 250 mg tabletta alkalmazási előírata

[https://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis&action=show\\_details&item=16858](https://www.ogyi.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=16858)

KALETRA 100 mg + 25 mg filmtabletta alkalmazási előírata

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalettra-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kalettra-epar-product-information_hu.pdf)

PLAQUENIL tabletta alkalmazási előírata

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s047lbl.pdf)

Lexicomp® Drug Interaction adatbázis

<https://www.uptodate.com/drug-interactions/?&redirect=true#di-druglist>

COVID-19 Drug Interaction

<https://www.covid19-druginteractions.org/>

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) tájékoztatása a fejlesztés alatt álló COVID-19 elleni vakcinákról és a betegség kezelésére szolgáló gyógyszerekről (2020.04.01.)

[https://www.ogyi.hu/az\\_europai\\_gyogyszerugynokseg\\_ema\\_tajekoztatasa\\_a\\_fejlesztes\\_alatt\\_allo\\_covid\\_19\\_elleni\\_vakcinakrol\\_es\\_a\\_betegseg\\_kezelesere\\_szolgalo\\_gyogyszerekrrol\\_20200401](https://www.ogyi.hu/az_europai_gyogyszerugynokseg_ema_tajekoztatasa_a_fejlesztes_alatt_allo_covid_19_elleni_vakcinakrol_es_a_betegseg_kezelesere_szolgalo_gyogyszerekrrol_20200401)

Tájékoztató a különös méltánylást érdemlő betegellátási érdekekhez köthető gyógyszeralkalmazásokkal kapcsolatban COVID-19 járvány ideje alatt (2020.03.27.)

[https://www.ogyi.hu/tajekoztato\\_a\\_kulonos\\_meltanylast\\_erdemlo\\_betegellatasi\\_erdekhez\\_kotheto\\_gyogyszeralkalmazasokkal\\_kapcsolatban\\_covid\\_19\\_jarvany\\_ideje\\_alatt\\_20200327](https://www.ogyi.hu/tajekoztato_a_kulonos_meltanylast_erdemlo_betegellatasi_erdekhez_kotheto_gyogyszeralkalmazasokkal_kapcsolatban_covid_19_jarvany_ideje_alatt_20200327)