

Приложение II.

Кратък преглед на фармакологичната характеристика, профилите на безопасност и лекарствените взаимодействия при проучваните средства за лечение на COVID-19

Hydroxychloroquine¹⁻¹¹

- **Фармакология:** антималярийно лекарство, което се използва и като болест-модифициращо средство при ревматоиден артрит и други колагенози. Механизмът на действие при SARS-CoV-2 не е напълно изяснен, но най-вероятно включва потискане на рН-зависимото “разсъбличане на вируса”, повлияване на взаимодействията с клетъчната мишена ACE-2 и модулиране на цинковата хомеостаза.
- **Режим на дозиране при COVID-19:** 2 x 200 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна; **Алтернативен протокол с натоварваща доза:** 2 x 400 mg (на 12 ч.) в първия ден, след това 2 x 200 mg (на 12 ч.).
- **Продължителност:** 5 дни (някои терапевтични ръководства препоръчват лечение до 10 дни, в публикувани студии са описани курсове до 20 дни)
- **Нежелани лекарствени реакции:** при толкова краткотраен курс се очакват слабо до умерено изразени НЛР – дразнене на стомашно-чревния тракт, главоболие, хематологични нарушения, обриви и други реакции на свръхчувствителност, главоболие.
- **Рискът от ретинопатия е теоретичен при толкова краткотраен курс.**
- **Предозиране:** Chloroquine има малка терапевтична ширина и крие риск от тежки интоксикации като еднократни дози от порядъка на 30 mg/kg могат да бъдат фатални. Поради дългия плазмен полуживот и огромния обем на разпределение овладяването на евентуална интоксикация е особено трудно. Лекарството не може да се отстранява чрез диализа. Симптомите на остра интоксикация включват вазодилатация и хипотония, потискане на контрактилитета на сърцето, аритмии, сърдечен арест. От страна на ЦНС може да се наблюдават обърканост, гърчове, кома.
- **Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия:**
 - Метаболизира се под действие на CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6. Съвместно прилагане с индуктори или инхибитори на тези изоензими може да повиши или намали експозицията на лекарството, което да наложи допълнително мониториране и евентуално корекция на дозовия режим;
 - Характеризира се с голям обем на разпределение, много дълъг плазмен полуживот и елиминиране с урината, като изходно съединение и под формата на метаболити.
 - Hydroxychloroquine има умерен изразена инхибираща активност по отношение на CYP2D6 и Pgp, което налага особено внимание, когато се налага комбинирано прилагане на лекарства с малка терапевтична ширина, явяващи се субстрати на тези протеини.
 - **Не трябва да се комбинира с amiodarone (поради риск от камерна аритмия);**
 - Проаритмични ефекти могат да се наблюдават и при комбиниране с quinidine, flecainide, moxifloxacin, sotalol;
 - Следва да се използва внимателно в комбинация с лекарства, намаляващи гърчовия праг, както и при лечение с антиепилептични лекарства;
 - Антиацидите намаляват бионаличността на 4-аминохинолиновите антималярийни средства;
 - Препоръката за комбиниране с azithromycin е основана на клиничен опит от 6 пациенти и рутинното прилагане на тази комбинация не е оправдано. Макролидите също удължават QT-интервала, което поражда необходимост от по-щателно ЕКГ мониториране;
 - Риск от повишаване на плазмените концентрации на digoxin
- **Противопоказания и специални мерки за безопасност**
 - Противопоказан при свръхчувствителност, myasthenia gravis, порфирия, ретинопатии, както и при лечение с amiodarone;

- Следва да се избягва при пациенти с глюкозо-6-фосфатдехидрогеназен дефицит, въпреки, че при малария това състояние не се разглежда като абсолютна контраиндикация;
 - Следва да се избягва при пациенти с ритъмни и проводни нарушения и сърдечна недостатъчност;
 - Трябва да се обмисли редукция на дозата при бъбречна и чернодробна недостатъчност;
 - Крие риск от тежка хипогликемия, потискане на контрактилитета и кардиомиопатии;
 - Поради риска от *Torsades de pointes* (TdP) не трябва да се прилага при QTc > 500 msec и следва да се предвиди ежедневно ЕКГ-мониториране, особено при комбиниране с други лекарства, които удължават QT интервала.
- **Бременност**
 - Може да се използва само при внимателна оценка на съотношението полза/риск.

- **Фармакология:** антималярийно лекарство, което се използва и като болест-модифициращо средство при ревматоиден артрит и други колагенози. Механизмът на действие при SARS-CoV-2 не е напълно изяснен, но най-вероятно включва потискане на рН-зависимото “разсъбличане на вируса”, повлияване на взаимодействията с клетъчната мишена ACE-2 и модулиране на цинковата хомеостаза.
- **Режим на дозирание:**
 - **Chloroquine phosphate: 2 x 500 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна.**
 - **Chloroquine база: 2 x 300 mg (на 12 ч.), за предпочитане с храна.**
- **Продължителност:** 5 дни (някои терапевтични ръководства препоръчват лечение до 10 дни, което предвид плазмения полуживот едва ли е оправдано).
- **Нежелани лекарствени реакции:** при толкова краткотраен курс се очакват слабо до умерено изразени НЛР (*следва да се отбележи, че hydroxychloroquine се понася по-добре*) – дразнене на стомашно-чревния тракт, удължаване на QT-интервала, главоболие, хематологични нарушения, обриви и други реакции на свръхчувствителност, главоболие.
Рискът от ретинопатия е теоретичен при толкова краткотраен курс.
- **Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия:**
 - Пикови плазмени нива се получават 3-5 часа след перорален прием;
 - Характеризира се с голям обем на разпределение (5000 до над 10 000 L), много дълъг плазмен полуживот (нарастващ от няколко дни до терминален полуживот от 30-60 дни) и елиминиране с урината, като изходно съединение и под формата на метаболити;
 - Метаболизира се под действие на CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6. Съвместно прилагане с индуктори или инхибитори на тези изоензими може да повиши или намали експозицията на лекарството, което да наложи допълнително мониториране и евентуално корекция на дозовия режим;
 - Има умерено изразена инхибираща активност по отношение на CYP2D6 и Pgp, което налага особено внимание, когато се налага комбинирано прилагане на лекарства с малка терапевтична ширина, явяващи се субстрати на тези протеини.
 - **Не трябва да се комбинира с amiodarone (поради риск от камерна аритмия);**
 - Проаритмични ефекти могат да се наблюдават и при комбиниране с quinidine, flecainide, moxifloxacin, sotalol;
 - Следва да се използва внимателно в комбинация с лекарства, намаляващи гърчовия праг, както и при лечение с антиепилептични лекарства;
 - Антиацидите намаляват бионаличността на 4-аминохинолиновите антималярийни средства;
 - Риск от повишаване на плазмените концентрации на digoxin;
 - **Препоръката за комбиниране с azithromycin е основана на клиничен опит от едва 6 пациенти и рутинното прилагане на тази комбинация е оправдано при пациентите, при които макролидните антибиотици могат да повлияят евентуална вторична инфекция;**
 - Макролидите също удължават QT-интервала, което поражда необходимост от по-щателно ЕКГ мониториране.
- **Противопоказания и специални мерки за безопасност**
 - Противопоказан при свръхчувствителност, myasthenia gravis, порфирия, ретинопатии, хемопоеични нарушения; следва да се избягва при пациенти с *глюкозо-6-фосфатдехидрогеназен* дефицит както и при бременност и кърмене, въпреки, че при пациенти с малария тези състояние не се разглеждат като абсолютна контраиндикация;
 - Може да повлияе ефективността на антиепилептичните лекарства;
 - Крие риск от тежка хипогликемия;
 - Следва да се избягва при пациенти с ритъмни и проводни нарушения и сърдечна недостатъчност;

- **Трябва да се обмисли редукция на дозата при бъбречна и чернодробна недостатъчност;**
- Поради риска от TdP не трябва да се прилага при QTc > 500 msec и следва да се предвиди ежедневно ЕКГ-мониторирание, особено при комбиниране с други лекарства, които удължават QT интервала;
- Риск от потискане на контрактилитета на сърцето и кардиомиопатии.
- **Предозиране**
 - Chloroquine има малка терапевтична ширина и крие риск от тежки интоксикации като еднократни дози от порядъка на 30 mg/kg могат да бъдат фатални. Поради дългия плазмен полуживот и огромния обем на разпределение овладяването на евентуална интоксикация е особено трудно. Лекарството не може да се отстранява чрез диализа. Симптомите на остра интоксикация включват вазодилатация и хипотония, потискане на контрактилитета на сърцето, аритмии, сърдечен арест. От страна на ЦНС може да се наблюдават обърканост, гърчове, кома.
- **Бременност**
 - Клиничният опит при лечение на малария показва благоприятно съотношение полза/риск при краткотрайните курсове.

Това е експериментален противовирусен медикамент на Gilead, който се изследва в рамките на няколко клинични проучвания, а освен това бе прилаган в условията на състрадателна употреба. Считано от 23 март Gilead преустановява осигуряването на лекарството за състрадателна употреба, за да може да осигури нужните количества за провеждане на планираните клинични проучвания, на фона на нарасналото потребление¹⁷. На 24.03.2020 от това ограничение са изключени само бременните жени и децата⁹.

- **Фармакология** – широкоспектърен нуклеозиден аналог, с активност при широк спектър от РНК-вируси. Фармакологичната мишена при коронавируса е РНК-зависимата-РНК-полимераза.
- **Режим на дозиране:** натоварваща доза **200 mg (под формата на 30 минутна венозна инфузия) в първия ден, след това 100 mg, веднъж дневно**
- **Продължителност:** 2-10 дни
- **Нежелани лекарствени реакции:** клиничният опит при тежки вирусни инфекции показва благоприятно съотношение полза/риск.
- **Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия:**
 - Remdesivir е предлекарство и след венозно приложение бързо се метаболизира до GS-704277, GS-44152 и активния метаболит GS-443902, под действие на ендогенните хидролази. Поради бързото разпределение, метаболизъм и клирънс вероятността от клинично значими взаимодействия е ниска.
 - Независимо от това, че ин витро remdesivir е субстрат на CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4 и транспортерите OATP1B1 и Pgp е малко вероятно при едновременно прилагане с индуктори или инхибитори на тези ензими и транспортери да настъпят значими промени в плазмените му нива.
 - От своя страна remdesivir е индуктор на CYP1A2 и инхибитор на CYP3A4, OATP1B1/3, BSEP и NTCP ин витро, но парентералното приложение и бързият клирънс намаляват риска от взаимодействия с едновременно прилагани лекарства-субстрати.
 - Remdesivir не повлиява QT-интервала.
 - Не са известни
- **Критерии на включване, формулирани от Gilead**
 - Хоспитализирани пациенти в интензивно отделение, на апаратно дишане и позитивирана с RT-PCR диагноза на SARS-Cov-2 инфекция.
- **Критерии за изключване, формулирани от Gilead**
 - Данни за полиорганна недостатъчност;
 - Необходимост от инотропни средства;
 - Креатининов клирънс < 30 ml/min, диализа или хемофилтрация;
 - Стойности на серумните аминотрансферази повишени над 5 пъти над горната референтна граница
- **Бременност**
 - Няма достатъчно данни за дефиниране на съотношението полза/риск.

- **Фармакология:** комбиниран HIV-протеазен инхибитор, използван при високоефективната антиретровирусна терапия. При SARS-CoV-2 фармакологичните мишени са 3-химотрипсиновите и папаиноподобните протеази.
- **Режим на дозиране:** 2 x 400/100 mg (т.е. 2 x 2 таблетки от 200/50 mg)
- **Продължителност:** 5-10 дни (някои терапевтични ръководства препоръчват лечение до 14 дни, но нежеланите лекарствени реакции често налагат преустановяване на лечението)
- **Нежелани лекарствени реакции:** гастро-интестинални нарушения, промени в теглото и липодистрофия, хипертония, тревожност, невропатия, чернодробни нарушения, панкреатити, сексуална дисфункция, аменорея, менорагия, артралгия, нощно изпотяване; по-рядко пептична язва, ректално кървене, сухота в устата, стоматит, миокарден инфаркт, AV блок, мозъчносъдови инциденти, дълбока венозна тромбоза, абнормни сънища, конвулсии, тремор, нефрит, хематурия, зрителни нарушения, шум в ушите.
- **Фармакокинетика и лекарствени взаимодействия:**
 - **Lopinavir** се характеризира с екстензивен метаболизъм под действие на чернодробните CYP450 изоформи и особено CYP3A4. След многократно прилагане едва 3% от приложената доза се излъчва в непроменен вид с урината. Ritonavir е мощен инхибитор на CYP3A4 и на практика се комбинира с lopinavir за да забави елиминирането му и да позволи двукратен прием;
 - И двата протеазни инхибитора потискат активността на CYP450 3A4, но наред с това повлияват активността на транспортери като Pgp, BCRP и OATP1B1. На тази основа комбинацията lopinavir/ritonavir повишава плазмените нива, забавя елиминирането и респективно засилва токсичността на лекарства, които са субстрати на този ензим и на горепосочените транспортери.
 - Lopinavir/ritonavir индуцира собствения си метаболизъм и може да повиши биотрансформацията на лекарства, които са субстрати на CYP2C9, CYP2C19, UDPGT. В тези случаи се очаква намаляване на ефективността при комбиниране с подобни лекарства.
 - Не трябва да се комбинира с amiodarone, dronedarone, propafenone, flecainide (поради риск от повишаване на плазмените им нива и камерна аритмия);
 - Повишава нивата на атипичните антипсихотици и може да повиши риска от токсичност, в т.ч. ЕКГ-промени и проаритмични ефекти;
 - Забавя метаболизма и повишава нивата на някои опиоидни аналгетици и НСПВЛ и повишава риска от странични ефекти и токсичност;
 - Повишава плазмените нива на макролидите и на rifabutin, обратно rifampicin повишават концентрациите на ritonavir;
 - Повишава ефектите на кумариновите антикоагуланти, а прилагането му с apixaban и rivaroxaban следва да се избягва;
 - При едновременно прилагане се повишават нивата и токсичността на SSRI и trazodon, а жълтият кантарион намалява ефективността на протеазните инхибитори;
 - Променя нивата на редица антиепилептични средства, а обратно phenytoin намалява нивата на lopinavir/ritonavir.
 - Itracozazole и fluconazole повишават концентрациите на протеазните инхибитори, обратно при подобна комбинация намалява ефективността на voriconazole;
 - Възможно е повишаване на нивата и токсичността на антимукардиновите лекарства tolterodine и solifenacin;
 - Повишава нивата и респективно токсичност на липофилните статини, калциевите антагонисти, имunosупресорите и мн др.
 - Риск от повишаване на плазмените концентрации на digoxin
- **Противопоказания и специални мерки за безопасност**

- Противопоказан при свръхчувствителност към активните съставки;
- Следва да се избягва при пациенти с чернодробни увреждания;
- Огромно количество клинично значими лекарствени взаимодействия, при които следва да прецени съотношението полза-риск;
- **Предизвиква безсимптомни ЕКГ промени при здрави индивиди, а освен това крие риск от AV-блок. Трябва да се използва с особено внимание при пациенти с повишен сърдечно съдов риск, както и на фона на лечение с лекарства, които удължават QT или PR интервала.**

Преглед на лекарствените взаимодействия на средствата за повлияване на COVID-19

В табличен вид са представени схематично по-важните взаимодействия с основни класове лекарства. Тъй като някои от лекарствата са експериментални данните за тях са оскъдни и съответно отсъствието на публикувани взаимодействия не може да гарантира, че прилагането на съответните комбинации ще е безопасно. За пълнота на изложението в табличното представяне са представени и известните взаимодействия при Японското лекарство favipiravir, както и при IL-6 блокиращото антитяло tocilizumab, което се разглежда като потенциално средство за лечение на тежките възпалителни усложнения на COVID-19.

Антиинфекциозни лекарства

Взаимодействия на средствата за лечение на COVID-19 помежду им^{7,15}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Lopinavir/ritonavir		↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Remdesivir	↔		↔	↔	↔	↔
Favipiravir	↔	↔		↔	↔	↔
Chloroquine	↑ К.-токс.	↔	↔		X	↔
Hydroxychloroquine	↑ К.-токс.	↔	↔	X		↔
Tocilizumab	↔	↔	↔	↔	↔	

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** К.-токс. – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; LPV/r – lopinavir/ritonavir; RDV – remdesivir; FAVI – favipiravir; CLQ – chloroquine; HCLQ – hydroxychloroquine; TCZ – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Chloroquine и hydroxychloroquine са алтернативни лекарства с идентичен механизъм на действие и не трябва да се комбинират помежду си.
2. Chloroquine или hydroxychloroquine + lopinavir/ritonavir: възможно е протеазните инхибитори да повишат нивата на антималярийните лекарства, но в умерена степен. Възможно е и адитивно потенциране на проаритмичните ефекти, което налага щателно мониториране на ЕКГ и прави подобни комбинации не препоръчителни.

Взаимодействия с антибактериални лекарства^{5,7,15,21}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Azithromycin	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Bedaquiline	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Cefalexin	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Clarithromycin	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Clindamycin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Isoniazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levofloxacin	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Linezolid	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metronidazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Moxifloxacin	↓ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Ofloxacin	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Пеницилини	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Pyrazinamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rifabutin	↑	↓	↔	↓	↓	↔
Rifampicin	↓ 75%	↓	↔	↓	↓	↔
Rifapentine	↓	↓	↔	↓	↓	↔
Tazobactam	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Telithromycin	↑↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Tinidazole	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** К.-токс. – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; LPV/r – lopinavir/ritonavir; RDV – remdesivir; FAVI – favipiravir; CLQ – chloroquine; HCLQ – hydroxychloroquine; TCZ – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Не се очакват клинично значими взаимодействия с amikacin, amoxicillin, capreomycin, cefazolin, cefixime, ceftazidime, ceftriaxone, chloramphenicol, clavulanic acid, cycloserine, doxycycline, ertapenem, ethambutol, ethionamide, gentamicin, imipenem/cilastatin, kanamycin, meropenem, spectinomycin, streptomycin, vancomycin. При ciprofloxacin има теоретичен риск от удължаване на QT интервала и гърчове, затова следва да се прилага внимателно в комбинация с антималярийните средства.
2. Макролидите потискат метаболизма на много лекарства и удължават QT-интервала, което налага внимание при комбинираното лечение.

3. Linezolid + tocilizumab: теоретичен риск от потенциране на хематологичната токсичност, което налага мониториране на кръвната картина.
4. Metronidazole и tinidazole + lopinavir/ritonavir: не се очаква взаимодействие с таблетните форми на антиретровирусното средство, но ако се използва перорален разтвор е възможно да възникне дисулфирам-подобна реакция, тъй като той съдържа алкохол.
5. Pyrazinamide + favipiravir: възможно е адитивно повишаване на нивата на пикочна киселина, което налага мониториране.

Взаимодействия с противогъбичкови лекарства^{5,7,15}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Amphotericin B	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anidulafungin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Caspofungin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluconazole	↔	↔	↔	↑	↑	↔
Flucytosine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isavuconazole	↑ 96%	↔	↔	↑	↑	↔
Itraconazole	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Micafungin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Miconazole*	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nystatin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Posaconazole	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Terbinafine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Voriconazole	↓↑↑	↔	↔	↑	↑	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** К.-токс. – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Противогъбичковите азоли са инхибитори на CYP3A4 и/или CYP2C19, което обуславя по начало рисковете при комбиниране с други лекарства, особено при малка терапевтична ширина.
2. Itraconazole + lopinavir/ritonavir: дневната доза на антимикотика не трябва да е по-висока от 200 mg.
3. Voriconazole + lopinavir/ritonavir: прилагането е свързано с риск от взаимна промяна на биотрансформацията и плазмените концентрации – повишаване на нивата на протеазните инхибитори и повишаване или намаляване на нивата на антимикотика.

Лекарства, повлияващи ЦНС и сензорните органи

Взаимодействия с анестетици и миорелаксанти

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Alcuronium	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Bupivacaine	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Cisatracurium	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Desflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isoflurane	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ketamine	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Propofol	↓ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Rocuronium	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Sevoflurane	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Sufentanil	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Suxamethonium	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Thiopental	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tizanidine	↓ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Vecuronium	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Взаимодействия с аналгетици – опиоидни, неопиоидни и НСПВЛ^{7,15}.

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Alentanil	↑	↔	↔	↔	↔	↓
ASA*	↓↑	↔	↔	↔	↔	↔
Buprenorfine	↑ ≈ 2%	↔	↔	↔	↔	↓
Celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Codeine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Diamorphine**	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Diclofenac	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dihydrocodeine	↓↑	↔	↔	↔	↔	↓
Fentanyl	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocodone	↓↑	↔	↔	↑	↑	↔
Ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Methadone	↓53% К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Morphine	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Naproxen	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nimesulide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxycodone	↑ 160%	↔	↔	↔	↔	↓
Paracetamol	↔	↔	↑14-16%	↔	↔	↔
Pethidine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Piroxicam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Remifentanil	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tramadol	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab; *ASA-acetylsalicylic acid; *Heroine, у нас не се използва като лекарство;

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

- Опиоиди + lopinavir/ritonavir: потенциално намаляване на аналгетичната активност на codeine и tramadol, поради потискане формирането на активен метаболит; промени в ефективността на morphine и hydrocodone.

Анксиолитици/Седативни/Сънотворни

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Alprazolam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Bromazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Buspirone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Chlordiazepoxide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Clorazepate	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Flunitrazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Hydroxyzine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (p.o.)	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam (i.v.)	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Oxazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zaleplone	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Zolpidem	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Zopiclone	↑	↔	↔	↑	↑	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ⤴ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ⤵ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab; *ASA-acetylsalicylic acid; *Heroine, у нас не се използва като лекарство;

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно
--	--	--	--

Взаимодействия с антидепресанти^{5,7,15}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Agomelatine	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Amitryptilin	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Bupropion	↓ 57%	↔	↔	↔	↔	↔
Citalopram	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Clomipramine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Duloxetine	↑↓	↔	↔	↑	↑	↔
Escitalopram	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Fluoxetine	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Fluvoxamine	↑	↔	↔	↑	↑	↔
<i>Hypericum perforatum</i>	↓	↓	↔	↓	↓	↔
Imipramine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Maprotiline	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Mianserin	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Mirtazapine	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Paroxetine	↑↓?	↔	↔	↑	↑	↔
Sertraline	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Trazodone	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Venlafaxine	↑	↔	↔	↑	↑	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab; *ASA-acetylsalicylic acid; *Heroinе, у нас не се използва като лекарство;

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Лекарствени взаимодействия с антипсихотици^{5,7,15}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Amisulpride	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aripiprazole	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Chlorpromazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Clozapine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Fluphenazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Haloperidol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Levomepromazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Olanzapine	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Paliperidone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Pimoside	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Quetiapine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Risperidone	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Sulpiride	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Thioridazine	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Ziprazidone	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Zotepine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ⬆️ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ⬇️ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс. – кардиотоксичен потенциал** - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Chloroquine или hydroxychloroquine + clozapine: поради миелосупресивния потенциал е възможно комбинирането да увеличи риска от агранулоцитоза и други хематологични нарушения, което налага проследяване на кръвната картина.
2. Tocilizumab + clozapine: внимание поради риск от адитивна хематологична токсичност.
3. Quetiapine + lopinavir/ritonavir: комбинацията се разглежда като противопоказание в Европейската продуктовата литература на антипсихотичното лекарство.

Взаимодействия с антиепилептични лекарства^{5,7,15}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Carbamazepine	↑↓	↓	↔	↓	↓	↓
Clonazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Gabapentin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lamotrigine	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxcarbazepine	↓	↓	↔	↓	↓	↔
Phenobarbital	↓	↓	↔	↓	↓	↓
Phenytoin	↓	↓	↔	↓	↓	↓
Pregabalin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valproate	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Много от антиконвулсантите са ензимни индуктори, а валпроатите потискат лекарствения метаболизъм, което налага внимателно мониториране при комбинации с други лекарства.
2. Valproate + lopinavir/ritonavir: описан е случай на стабилен пациент с биполарно разстройство, при който лечението с протеазния инхибитор провокира остра мания. Установено е близо 50% намаляване на концентрациите на валпроат и е било наложително да се коригира режима на дозиране.

Лекарства, повлияващи сърдечно съдовата система

Взаимодействия с антиаритмични лекарства⁷

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Amiodarone	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↓
Flecainide	↑ К.-токс.	↔	↔	↑ К.-токс.	↑ К.-токс.	↔
Lidocaine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Mexiletine	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Propafenone	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Quinidine	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↓

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Взаимодействия с антихипертензивни лекарства⁷

АСЕ инхибитори

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Benazepril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fosinopril	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Ангиотензинови рецепторни антагонисти

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Irbesartan	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Losartan	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valsartan	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Диуретици

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Chlortalidone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Furosemide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrochlorothiazide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indapamide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Torasemide	↓	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** К.-токс. – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ; LPV/r – lopinavir/ritonavir; RDV – remdesivir; FAVI – favipiravir; CLQ – chloroquine; HCLQ – hydroxychloroquine; TCZ – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно
--	--	--	--

Взаимодействия с лекарства за лечение на белодробна хипертония^{7,22}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Ambrisentan	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Bosentan	↑	↓	↔	↔	↔	↔
Epoprostenol	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Iloprost	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Macitentan	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Riociguat	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Selexipag	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sildenafil	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Tadalafil	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Treprostenil	↔	↔	↑	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Ambrisentan + lopinavir/ritonavir: лечението с ендотелиновия антагонист трябва да започне с доза от 5 mg при внимателно проследяване за нежелани ефекти.
2. Bosentan + lopinavir/ritonavir: при комбинирано прилагане пациентите трябва да се проследяват за прояви на токсичност от страна на bosentan, особено в първата седмица от лечението.
3. Riociguat + lopinavir/ritonavir: комбинацията крие риск от повишаване на страничните ефекти на riociguat и не е препоръчителна.
4. Tadalafil или sildenafil + lopinavir/ritonavir: риск от изразена вазодилатация и хипотония. AUC на sildenafil може да се увеличи над 10 пъти.

Взаимодействия с бета блокери⁷

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Atenolol	↔ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Bisoprolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Carvedilol	↑↓ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Metoprolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Nebivolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Propranolol	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс. – кардиотоксичен потенциал** - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Взаимодействия с калциеви антагонисти^{5,7}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Amlodipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Diltiazem	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Felodipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Lacidipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Lercanidipine	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Nifedipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Nitrendipine	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Verapamil	↑ К.-токс.	↔	↔	↑↑	↑↑	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележка:

1. Amlodipine + lopinavir/ritonavir: ако комбинацията е наложителна следва да се предвиди 50% редукция на дозата на amlodipine.

Взаимодействия с други сърдечно-съдови лекарства – ренинови инхибитори, централно действащи антихипертензивни лекарства, алфа блокери, минералкортикоидни рецепторни антагонисти, антистенокардни средства, вазодилататори и пр^{5,7,15,22}.

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Aliskiren	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Clonidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Doxazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Eplerenone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Hydralazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Isosorbide dinitrate	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ivabradine	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Labetalol	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Methyldopa	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Moxonidine	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Prazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ranolazine	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Sacubitril	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Sodium nitroprusside	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Spironolactone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Terazosin	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** К.-токс. – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Зелен	Жълт	Оранжев	Червен
Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Doxazosin или terazosin + lopinavir/ritonavir: необходимо е да се мониторира кръвното налягане и да се предвиди редуция на дозата на алфа-блокера, след включването на протеазния инхибитор.
2. Isosorbide dinitrate + lopinavir/ritonavir: намаляване на нивата на активния метаболит.

Взаимодействия с инотропни лекарства, симпатикомиметици и вазоконстриктори^{5,7,15}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Digoxin	↔	↑ К.-токс.	↔	↑	↑	↔
Adrenaline	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dobutamine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Dopamine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Noradrenaline	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ephedrine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vasopressin	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележка:

1. Remdesivir: необходимостта от пресорен или инотропен медикамент е ключов критерий за изключване при състрадателна употреба на лекарството.

Взаимодействия с липидоснижаващи лекарства – статини, фибрати, NPC1L1-блокери, PCSK-9-блокиращи антитела, Ω3-ПНМК

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Atorvastatin	↑ 490 %	↔	↔	↔	↔	↔
Bezafibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Evolocumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ezetimibe	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fenofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fluvastatin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lovastatin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Pitavastatin	↓ 20%	↔	↔	↔	↔	↔
Pravastatin	↑ 33%	↔	↔	↔	↔	↔
Rosuvastatin	↑ 108%	↔	↔	↔	↔	↔
Simvastatin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ω3-ПНМК, рибено масло	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

Atorvastatin + lopinavir/ritonavir: дневната доза на статина не трябва да е по-висока от 20 mg и е препоръчително внимателно мониториране.

Evolocumab + tocilizumab: комбинацията следва да се избягва поради риск от засилване на миелосупресивния ефект.

Rosuvastatin + lopinavir/ritonavir: дневната доза на статина не трябва да е по-висока от 10 mg.

Имуномодулиращи лекарства

Взаимодействия с имunosупресори – малки молекули, фузионни протеини и моноклонални антитела^{7,19,22}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Azathioprine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclosporin	↑	↔	↔	↑	↑	↓
Mycophenolate	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔
Sirolimus	↑	↔	↔	↑	↑	↓
Tacrolimus	↑	↔	↔	↑	↑	↓

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Лекарства повлияващи кръвта и кръвотворните органи

Взаимодействия с антикоагуланти, тромбоцитни антиагреганти и фибринолитици

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ
Acenocoumarol	↓	↔	↔	↔	↔
Apixaban	↑	↔	↔	↑	↑
ASA (антиагрегантни дози)	↔	↔	↔	↔	↔
Clopidogrel	↓	↔	↔	↔	↔
Dabigatran	↔ или ↓	↔	↔	↑	↑
Dipyridamole	↓	↔	↔	↔	↔
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔
Heparin	↔	↔	↔	↔	↔
LMWH	↔	↔	↔	↔	↔
Prasugrel	↔	↔	↔	↔	↔
Rivaroxaban	↑	↔	↔	↑	↑
Streptokinase	↔	↔	↔	↔	↔
Ticagrelor	↑	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс. – кардиотоксичен потенциал** - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Acenocoumarol + lopinavir/ritonavir: регулярно мониториране на INR.
2. Apixaban + lopinavir/ritonavir: мониториране и евентуално намаляване на дозата на apixaban.
3. Edoxaban + lopinavir/ritonavir: поради риска от ФК взаимодействие може да се предвиди редукция на дозата на антикоагуланта от 60 на 30 mg.
4. Prasugrel + lopinavir/ritonavir: нивата на активния метаболит на prasugrel намаляват, но това не повлиява значимо ефектите му.

Лекарства, повлияващи храносмилателния тракт и метаболизма

Антидиабетни лекарства

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ*	HCLQ*	TCZ
Acarbose	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Canagliflozin	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Dapagliflozin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Empagliflozin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Exenatide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glibenclamide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Gliclazide	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Glipizide	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Insulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Linagliptin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Liraglutide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metformin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pioglitazone	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Repaglinide	↑	↔	↑ 52%	↔	↔	↔
Rosiglitazone	↓	↔	↑	↔	↔	↔
Saxagliptin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Sitagliptin	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Vildagliptin	↔	↔	↔	↔	↔	↔

*Не се очакват фармакокинетични взаимодействия, но следва да се предвиди риска от хипогликемия, присъщ на антималярийните лекарства, което налага проследяване. Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** К.-токс. – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; LPV/r – lopinavir/ritonavir; RDV – remdesivir; FAVI – favipiravir; CLQ – chloroquine; HCLQ – hydroxychloroquine; TCZ – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Canagliflozin + lopinavir/ritonavir: може да се обсъди повишаване на дозата на SGLT-2 блокера или смяна с друго лекарство за контролиране на кръвната захар.
2. Linagliptin + lopinavir/ritonavir: не се очаква повишаването на нивата на linagliptin да бъде съпроводено от странични ефекти, тъй като основният път за елиминиране е в непроменен вид и освен това има голяма терапевтична ширина.
3. Saxagliptin + lopinavir/ritonavir: може да се предвиди редукция на дозата на saxagliptin.

Взаимодействия с антиациди, антисекреторни средства, лаксативи, антидиарични лекарства и аminosалицилати^{5,7}

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Антиациди	↔	↔	↔	↓	↓	↔
Bisacodyl	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Esomeprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Famotidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lactulose	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lansoprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Loperamide	↑ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Mesalazine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Omeprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pantoprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rabeprazole	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ranitidine	↔	↔	↔	↔	↔	↔
<i>Cassia senna</i>	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ⬆ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ⬇ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Антиациди + chloroquine или hydroxychloroquine: антиацидите намаляват бионаличността на антималярийните лекарства и затова трябва да се приемат няколко часа преди или след приема на chloroquine (± 2 часа) или hydroxychloroquine (± 4 часа).
2. Loperamide + lopinavir/ritonavir: при пациентите с илеостома, използващи високи дози loperamide може да настъпят нежелани ефекти.

Антиеметици

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Aprepitant	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Dolasetron	↔ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Domperidone	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Dronabinol	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Granisetron	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	
Metoclopramide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ondansetron	↑ К.-токс.	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс. – кардиотоксичен потенциал** - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Лекарства, повлияващи дихателната система

Бронходилататори и други лекарства използвани при астма и ХОББ

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Aclidinium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aminophylline	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Formoterol	↔ К.-токс.	↔	↔	↔	↔	↔
Glycopyrronium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indacaterol	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ipratropium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Montelukast	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Olodaterol	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Roflumilast	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Salbutamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Salmeterol	↑	↔	↔	↔ К.-токс.	↔ К.-токс.	↔
Theophylline	↓	↔	↑ 17-27%	↔	↔	↓
Tiotropium bromide	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Umeclidinium bromide	↑	↔	↔	↑	↑	↔
Vilanterol	↑	↔	↔	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К.-токс.** – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Стероидни хормони

Взаимодействия с естрогени и гестагени за хормонозаместителна терапия⁷

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Drospirenone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Dydrogesterone	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Estradiol	↓	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Medroxyprogesterone (p.o.)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Norethisterone	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Norgestrel	↑	↔	↑	↔	↔	↔

*Не се очакват фармакокинетични взаимодействия, но следва да се предвиди риска от хипогликемия, присъщ на антималярийните лекарства, което налага проследяване.

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ⬆ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ⬇ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.: К-токс. – кардиотоксичен потенциал** - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Estradiol + lopinavir/ritonavir: възможни са промени в нивата на естрогена, но предвид кратката продължителност на лечение с продуктите против COVID-19 това не налага никакви мерки.
2. Гестагени + lopinavir/ritonavir: възможни са промени в нивата на гестагените, но предвид кратката продължителност на лечение с продуктите против COVID-19 това не налага никакви мерки.

Взаимодействия с естрогени и гестагени за планова и спешна контрацепция (монопрепарати и фиксирани дозови комбинации - ФДК)

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Desogestrel (p.o. монопрепарат)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Desogestrel (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Drospirenone (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Ethinylestradiol	↓ 42%	↔	↑ 43%	↔	↔	↔
Etonogestrel (имплант)	↑ 52%	↔	↑	↔	↔	↔
Etonogestrel	↑	↔	↑	↔	↔	↔

(вагинален ринг)						
Gestodene (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (ФДК с естроген)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (посткоитален)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (имплант)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Levonorgestrel (вътрематочна спирала)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levonorgestrel (р.о. монопрепарат)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Медрохпрогестероне (депо инж.)	↑ 70%	↔	↔	↔	↔	↔
Norelgestromin (пластир)	↑ 83%	↔	↑	↔	↔	↔
Norethisterone (ФДК)	↓ 17%	↔	↑ 47%	↔	↔	↔
Norethisterone (i.m. депо инж.)	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Norgestimate (ФДК)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Norgestrel (ФДК)	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Ulipristal acetate (посткоитален)	↑	↔	↑	↔	↔	↔

Легенда: ↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на прилаганото второ лекарство; ↑↑ Потенциално повишаване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↓↓ Потенциално намаляване на експозицията/AUC на лекарството за лечение на COVID-19; ↔ Без значима промяна на ФК параметри; Цифровите стойности отразяват промяната на AUC (%); **Съкр.:** К-токс. – кардиотоксичен потенциал - едното или двете лекарства могат да удължат QT и/или PR интервала, което налага мониториране на ЕКГ ако се прилагат в комбинация, за ранна детекция на ритъмни и проводни нарушения; **LPV/r** – lopinavir/ritonavir; **RDV** – remdesivir; **FAVI** – favipiravir; **CLQ** – chloroquine; **HCLQ** – hydroxychloroquine; **TCZ** – tocilizumab.

Цветни кодове за клиничната значимост на взаимодействията:

Лекарствата са съвместими в комбинация	Взаимодействие, което едва ли ще наложи мониториране или корекция на дозата.	Потенциално взаимодействие, което може да наложи модифициране на дозите или щателно мониториране	Тези лекарства не трябва да се прилагат заедно

Забележки:

1. Ethynylesradiol със или без гестагени + lopinavir/ritonavir, favipiravir: възможни са промени в нивата на хормоналните средства, но предвид кратката продължителност на лечение с продуктите против COVID-19 това не налага никакви мерки.

2. Ulipristal acetate или levonorgestrel + lopinavir/ritonavir: възможното повишаване на нивата на тези лекарства едва ли ще има клинична значимост поради това, че средствата за спешна контрацепция се приемат еднократно.

Взаимодействия с глюкокортикоиди (системни, инхалаторни и локални), андрогени и анаболни стероиди

INN	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	TCZ
Beclomethasone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Betamethasone	↑*↓	↓	↔	↔	↔	↔
Budesonide	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclesonide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Clobetasol	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Dexamethasone	↑*↓	↓	↔	↔	↔	↔
Fludrocortisone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Flunisolide	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Fluticasone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocortisone (перорален)	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Hydrocortisone (локален)	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Megestrol acetate	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Methylprednisolone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Mometasone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Nandrolone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxandrolone	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Prednisolone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Prednisone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔
Stanazolol	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Testosterone	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Triamcinolone	↑*	↔	↔	↔	↔	↔

Забележки:

*Риск от повишаване нивата на кортикостероидите с прояви на хиперглюкокортицизъм или адrenalна супресия. Този риск е налице при системните, но и при локалните и инхалаторни кортикостероиди.

1. Betamethasone или dexamethasone + lopinavir/ritonavir, remdesivir: betamethasone и dexamethasone са умерено активни индуктори на CYP3A4 и могат да намалят експозицията и ефективността на протеазните инхибитори и remdesivir, особено когато се прилагат във високи дози и продължително време.
2. Ciclesonide + lopinavir/ritonavir: мониториране за проява на системни глюкокортикоидни ефекти.

3. Flunisolide + lopinavir/ritonavir: използване на най-ниските дози и мониториране за проява на странични ефекти.
4. Prednisolone или prednisone + lopinavir/ritonavir: възможно е повишаване на нивата на преднизолон с около 30%, което може да наложи редукция на дозата.

Библиография

1. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105932.
2. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery* 2020; **6**(1): 16.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* 2020.
4. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105938.
5. British National Formulary 60. London: BMJ Group/Pharmaceutical Press; 2010.
6. Liverpool Drug Interactions Group: Experimental COVID-19 therapies: Administration in cases of swallowing difficulties. https://liverpool-covid19s3eu-west-2amazonawscom/aikz62mj62qlw81euforr589fdwb?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D%22Covid_Swallowing_Web_2020_Mar27pdf%22%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27Covid_Swallowing_Web_2020_Mar27pdf&response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAI7XER5GUPWKQNOYA%2F20200327%2Feu-west-2%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200327T211721Z&X-Amz-Expires=300&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=9155339a7af8d3fa3636b4c89de5b183c9236a564db6f82c3d4e614398a6de9a 2020.
7. Liverpool Drug Interactions Group: Experimental COVID-19 therapies: Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies (20/03/2020). https://liverpool-covid19s3eu-west-2amazonawscom/xtzz2t1q0cxmqc4oknuj4e8numi3?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D%22Covid_InteractionDetails_Web_2020_Mar20pdf%22%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27Covid_InteractionDetails_Web_2020_Mar20pdf&response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAI7XER5GUPWKQNOYA%2F20200327%2Feu-west-2%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200327T221214Z&X-Amz-Expires=300&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=ef26bb47c2ac8e4838ca87a487cc45fd9351fb072c19488e164837cc567f39ae 2020.
8. Shapiro TA, Goldberg DE. Chemotherapy of protozoal infections: malaria. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006: 1021-47.
9. Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium - 24 march 2020; version 5. https://epidemiowiv-ispbe/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENGpdf 2020.
10. Annane D, Asehnoune K, Moine P. 19/03/2020 - Patients pris en charge avec COVID19+; Proposition d'aide au choix des traitements pharmacologiques <https://www.srlforq/wp-content/uploads/2020/03/covid-19-proposition-d-aide-au-choix-des-traitements-pharmacologiquespdf> 2020.
11. Plaquenil-Hydroxychloroquine sulfate 200mg Film-coated Tablets - SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1764/smpc> 2020.
12. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One* 2014; **9**(10): e109180.
13. Thummel KE, Shen DD, Isoherannen N, Smith HE. Appendix II. Design and optimization of dosage regimens. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006: 1787-888.
14. Avloclor Tablets - SmPC. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5490/smpc> 2016.
15. Liverpool Drug Interactions Group: Evaluating the interaction risk of experimental COVID-19 therapies. https://liverpool-covid19s3eu-west-2amazonawscom/Or052yccxream8vf9zyz480r1jf8?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3D%22Covid_Metabolism_Web_2020_Mar25pdf%22%3B%20filename%2A%3DUTF-8%27%27Covid_Metabolism_Web_2020_Mar25pdf&response-content-type=application%2Fpdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAI7XER5GUPWKQNOYA%2F20200327%2Feu-west-2%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20200327T221119Z&X-Amz-Expires=300&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=773ba519b1acf60d787438ea26b7adc198d741dc3f47c05cf701f117c2c824a 2020.
16. WHO R&D Blueprint – Ad-hoc Expert Consultation on clinical trials for Ebola Therapeutics (<https://www.who.int/ebola/drc-2018/treatments-approved-for-compassionate-use-update/en/>) Deliberations on design options for randomized controlled clinical trials to assess the safety and efficacy of investigational therapeutics for the treatment of patients with Ebola virus disease; **Appendix 4**. Summaries of evidence from selected experimental therapeutics, as of October 2018. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeuticspdf?ua=1> 2018.

17. Cerullo M. Gilead suspends emergency access to experimental coronavirus drug remdesivir. Retrieved 23 March 2020. *CBS News* 2020.
18. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; **30**(3): 269-71.
19. Flexner C. Antiretroviral agents and treatment of HIV infection. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Ed. New York: McGraw Hill; 2006: 1273-314.
20. Kaletra prescribing information. <https://www.rxabbvie.com/pdf/kaletratabpipdf> 2019.
21. Liang T, editor. *Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment* Zhejiang First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 2020.
22. Sweetman SC, editor. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th Ed. . London: Pharmaceutical Press; 2009.