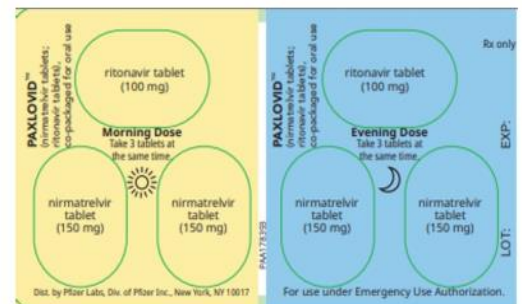


**PAXLOVID nirmatrelvir 300 mg (2x150 mg) + ritonavir 100 mg**

Indikace: **léčba** pacientů s prokázaným prokázaným mírným a středně těžkým COVID-19, do 5 dnů od nástupu příznaků.

Mechanismus účinku: perorální antivirotická kombinace: nirmatrelvir je specifický inhibitor hlavní protézy viru SARS-CoV-2 inhibující množení viru ve fázi proteolýzy + ritonavir je proteázový inhibitor který se ovlivňuje farmakokinetiku nirmatrelviru tím, že zpomaluje jeho metabolizaci a prodlouží tím jeho působení.

Dávkování a způsob užití: 300 mg nirmatrelviru (= 2 růžové tablety po 150 mg) vždy spolu s 1 bílou tabletou ritonaviru 100 mg každých 12 hodin po dobu 5 dní. Žlutá část plata je určena k rannímu podání a modrá část plata je určena k večernímu podání.

Tobolky je potřeba spolknout celé, bez drcení, nezávisle na příjmu potravy.

Při nutnosti podat Paxlovid nazogastrickou sondou – doporučeno kontaktovat klinického farmaceuta.

Úprava dávky:

*středně snížená renální funkce (eGFR 30–60ml/min): redukce nirmatrelviru: pouze 1x 150 mg + ponechaná dávka ritonaviru 100 mg každých 12 hodin po dobu 5 dní

*renální funkce snížené eGFR pod 30 ml/min: Po zvážení benefitů a rizika podání Paxlovidu lze podat ve schématu: 1. den: 300 mg nirmatrelviru + 100 mg ritonaviru; 2.-5. den 150 mg nirmatrelviru + 100 mg ritonaviru každých 24 hodin

*pacienti na dialýze: Po zvážení benefitů a rizika podání Paxlovidu, vždy po dialýze dávkovat podle schématu: 1. den: 300 mg nirmatrelviru + 100 mg ritonaviru; 2.–5. den 150 mg nirmatrelviru + 100 mg ritonaviru každých 24 hodin. U pacientů s tělesnou hmotností <40 kg podávat: 1. den: 150 mg nirmatrelviru + 100 mg ritonaviru; a dále podat 150 mg nirmatrelviru + 100 mg ritonaviru každých 48 hodin

*závažná hepatální insuficience (Child-Pugh C) – kontraindikováno (nedostatek dat), při mírné až středně závažné hepatální insuficienci není změna dávkování nutná

Lékové interakce: velké množství zejména na podkladě silné inhibice CYP3A4 a P-glykoproteinu – viz rozhodovací schémata dále



Nežádoucí účinky: změna vnímání chuti; průjem, bolesti svalů; zvýšení krevního tlaku; nevolnost; bolest hlavy

Těhotné a kojící: kontraindikováno podání v těhotenství (je nutná ochrana před početím v průběhu užívání a 4 dny po doužívání). Pokud žena kojí, musí přerušit kojení po dobu užívání a 4 dny po ukončení užívání

Další upozornění:

- pokud se zapomene užít dávka **do 8 hodin** od doby, kdy je obvykle LP užíván, je doporučeno **dávku co nejdříve užít a další dávkou pokračovat v obvyklou dobu**
- pokud pacient zapomene užít dávku **za dobu delší než 8 hodin**, je doporučeno **neužívat vynechanou dávku**. Především pak **neužívat dvojnásobek jednotlivé dávky jako náhradu** vynechané dávky!
- **nelze drtit pro případné podání sondou** při omezené možnosti perorálního příjmu léků

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Způsob výdeje: na poukaz 06, výdej je možný pouze s předáním Příbalové informace pro pacienta v tištěné podobě v české verzi.

Zdroje:

<https://www.cisweb.cz/files/mezioborove-stanovisko-k-pouziti-antivirotik-2022-07-14.pdf>, s platností od 14.7.2022

<https://sharedhealthmb.ca/files/paxlovid-nursing-info.pdf>

https://www.coskf.cz/images/Dokumenty/COVID-19/Paxlovid_A4.pdf

http://www.bccdc.ca/Health-Professionals-Site/Documents/COVID-treatment/PracticeTool3_DrugInteractionsContraindications.pdf

<https://covid19evidence.net.au/wp-content/uploads/PAXLOVID-PRESCRIBING-GUIDE.pdf>

Stockley's Drug Interactions nahlédnuo 1.9.2022

Lexicomp nahlédnuo 1.9.2022

https://www.med.umich.edu/asp/pdf/outpatient_guidelines/Paxlovid-DDI.pdf

<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/management-of-drug-interactions-with-nirmatrelvirritonavir-paxlovid/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9348462/>

Hematology/Oncology Pharmacy Association open forum personal communication – Dr. Tate Feeney, University of Michigan; Dr. LeAnne Kennedy, Wake Forest Baptist Health, Winston Salem

<https://cjasn.asnjournals.org/content/17/8/1247.long>



LÉČIVÁ LÁTKA BEZ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít	LÉČIVÁ LÁTKA S LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít, ale vhodné upravit dávkování léčiva nebo zvolit jiné antivirotikum	LÉČIVÁ LÁTKA S KLINICKY VÝZNAMNOU LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM zvolit jiné antivirotikum: *molnupiravir p.o. nebo *remdesivir i.v.
ACEI	abemaciklib – snížit dávku na 100 mg 2x denně, resp. 50 mg 2x denně u pacientů s původní dávkou 100 mg; návrat k původní dávce 48 h po dobrání	akalabrutinib
amitriptylin	alprazolam – vhodné snížit dávku o 50 %	alfuzosin – vysadit po dobu užívání Paxlovidu + 48 h po dobrání
antikoncepce	aripiprazol – vhodné snížit dávku o 50%	amiodaron – dočasně vysadit nebo použít jiné antivirotikum
ASA	axitinib – snížit dávku na 2 mg 2x denně	apalutamid
ATB kromě klarithromycinu a rifampicinu	binimetinib – možné mírné zvýšení dostupnosti, monitorovat terapii)	apixaban – detailně viz níže tabulka Paxlovid a antikoagulace
avatrombopag	blokátory kalciových kanálů (amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nitrendipin) – snížit dávku, monitorovat TK	bexaroten
azacitidin	brigatinib – snížit dávku na 50 %	bortezomib – pokud je podání nutné, důkladně monitorovat toxicitu
baricitinib	buspiron – snížit dávku na 50 %	bosentan
betablokátory	certinib – snížit dávku na 50 mg 2x denně	bosutinib
bromazepam	cilostazol – snížit dávku na 50 %	cyklosporin – detailně viz níže tabulka Paxlovid a imunosuprese
bupropion	CFTR modulátory – individuální rozpis podávání pro den 1–9	dabigatran – detailně viz níže tabulka Paxlovid a antikoagulace
butamirat	dabrafenib – snížit dávku o 25–33 %	dasatinib – akcelerovaná/blastická fáze CML: použít jiné antivirotikum
centrální antihypertenziva (rilmenidin, moxonidin, methyldopa, urapidil)	dasatinib – chronické fáze CML: vysadit nebo snížit dávku na 20–40 mg denně s kontrolou toxicity	diazepam
cetirizin	darolutamid – monitorovat terapii	digoxin
citalopram	deferasirox – možné snížení hladiny, monitorovat účinnost terapie	dihydroergotamin
cyklofosfamid	dexametason – u dávek ≥ 20 mg snížit o 50 % a vrátit zpět 48 h po ukončení Paxlovidu	domperidon – riziko arytmií, nasadit zpět až 48 h po ukončení terapie Paxlovidem



LÉČIVÁ LÁTKA BEZ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít	LÉČIVÁ LÁTKA S LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít, ale vhodné upravit dávkování léčiva nebo zvolit jiné antivirotikum	LÉČIVÁ LÁTKA S KLINICKY VÝZNAMNOU LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM zvolit jiné antivirotikum: *molnupiravir p.o. nebo *remdesivir i.v.
cytarabin	doxazosin – snížit dávku, monitorovat TK	doxorubicin
diklofenak	edoxaban – snížit dávku na 30 mg denně – detailně viz níže tabulka Paxlovid a antikoagulace	encorafenib – pokud je podání nutné snížit dávky ze 450 mg na 150 mg, z nižších dávek na 75 mg; návrat k původní dávce 48 h po dobrání
diuretika	entrectinib – snížit dávku na 100 mg denně	eletriptan
donepezil	erlotinib – monitorovat nežádoucí účinky a případně redukovat dávky o 30–50 %	envarsus – detailně viz níže tabulka Paxlovid a imunosuprese
eltrombopag	escitalopram	enzalutamid
	fentanyl – zvýšením hladiny roste riziko dechového útlumu a riziko sedace (během podávání Paxlovidu by bylo vhodné redukovat dávku o 50 %)	eplerenon
ezetimib	felodipin – snížit dávku na polovinu	ergotamin
fibráty	fingolimod – možné zvýšení dostupnosti, monitorovat terapii	eslikarabzeplin
finasterid	fluoxetin – monitorovat riziko sedace u vyšších dávek	etoposid
fludarabin	fluvoxamin – monitorovat riziko sedace u vyšších dávek)	everolimus – detailně viz níže tabulka Paxlovid a imunosuprese
flukonazol	fostamatinib – monitorace toxicity, pokud je signifikantní, zvážít vysazení a nasazení zpět 48 h po dobrání	fenobarbital
fluvastatin	hydrokodon – snížit dávku o 50 %	fesoterodin – dočasně vysadit nebo použít jiné antivirotikum
furosemid	kabazitaxel – snížit dávku o 25 %	fenytoin
gabapentin	kabozantinib – snížit dávku na 20–40 mg	flecainid
hydroxyurea	ketokonazol – zvyšuje hladiny – maximálně 200 mg/den	gilteritinib – pokud je podání nutné, monitorovat závažné NÚ gilteritinibu včetně posteriorní reverzibilní encefalopatie, prodloužení QT intervalu
ibuprofen	kodein – riziko sedace – nutno dávku titrovat	ibrutinib – zvýšené riziko tumor lysis syndromu – přechodně vysadit nebo snížit na 140mg denně



LÉČIVÁ LÁTKA BEZ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít	LÉČIVÁ LÁTKA S LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít, ale vhodné upravit dávkování léčiva nebo zvolit jiné antivirotikum	LÉČIVÁ LÁTKA S KLINICKY VÝZNAMNOU LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM zvolit jiné antivirotikum: *molnupiravir p.o. nebo *remdesivir i.v.
inhalační bronchodilatační beta ₂ mimetika kromě salmeterolu	lapatinib – snížit dávku na 500 mg denně	imatinib – je-li podání nutné, monitorovat toxicitu, případně snížit dávky imatinibu
inhalační kortikosteroidy	nifedipin – snížit dávku na polovinu	isavukonazol – profylaxe: přerušit po dobu podávání paxlovidu, restart 72 h po dobrání; léčba: použít jiné antivirotikum
inzulin	nitrendipin – snížit dávku na polovinu	ivabradin
kortikosteroidy	nintedanib – monitorovat terapii a snížit dávky jen v případě potřeby	itakonazol – profylaxe: přerušit po dobu podávání paxlovidu, restart 72 h po dobrání; léčba: použít jiné antivirotikum
lenalidomid	olaparib – snížit dávku na 150 mg 2x denně	karbamazepin
levetiracetam	oxykodon – zvýšení hladiny 1,5– 2,5x – sledovat míru sedace	klarithromycin – zvolte azitromycin
levodropropizin	palbociklib – snížit dávku na 75 mg denně, návrat k původní dávce 48 h po dobrání	klonazepam
levothyroxin	paroxetin – monitorovat riziko sedace u vyšších dávek	klopidogrel
LMWH	pirfenidon – možné snížení hladin pirfenidonu – monitorovat terapii	klozapin
melfalan	posakonazol – monitorovat terapii	kobimetinib
merkaptopurin	ribociklib – snížit dávku na 200 mg denně, návrat k původní dávce 48 h po dobrání	kolchicin
metformin	riseridon – snížit dávku o ¼ až ½	lercanidipin
mykofenolát	ruxolitinib – GVHD: monitorovat toxicitu, případně snížit dávku o 50 %	loratadin
metotrexát	sertralin – monitorovat riziko sedace u vyšších dávek	metamfetamin (Pervitin)
nitráty	sorafenib – monitorovat možné nežádoucí účinky bez úpravy dávek	metamizol
NSAID (kromě piroxikamu)	sunitinib – snížit dávku na 37,5 mg denně či méně	midazolam
olanzapin	tramadol – redukce o 50 %, monitorujte známky toxicity	midostaurin – pokud je podání nutné, monitorovat nežádoucí účinky zejména v prvním týdnu terapie, případně snížit dávku o 50 %



LÉČIVÁ LÁTKA BEZ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít	LÉČIVÁ LÁTKA S LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít, ale vhodné upravit dávkování léčiva nebo zvolit jiné antivirotikum	LÉČIVÁ LÁTKA S KLINICKY VÝZNAMNOU LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM zvolit jiné antivirotikum: *molnupiravir p.o. nebo *remdesivir i.v.
oxazepam	tadalafil – snížit dávku na 20 mg denně	neratinib
paracetamol	teofylin – může snížit hladiny teofylinu – monitorovat terapii	nilotinib – přerušit po dobu podávání paxlovidu, restart 48h po dobrání, alternativně snížit dávku na 400 mg a monitorovat toxicitu (QTc); u akcelerované/blastické fáze CML použít jiné antivirotikum
PAD (perorální antidiabetika)	temsirolimus – snížit dávku na 12,5 mg	naloxegol
PPI	tofacitinib – snížit dávku o 50 %	pazopanib
prasugrel	verapamil – monitorujte závrať, snížená TK a TF – snížit dávku o 50 %	piroxicam
pregabalin	warfarin – vhodné monitorovat INR nebo použít jiné antivirotikum	ponatinib – pokud je podání nutné, snížit dávky z 45 mg na 30 mg; z 30 mg na 15 mg, z 15 mg na 10 mg, 10 mg – použít jiné antivirotikum
sartany	zolpidem – vhodné snížit dávku o 50 %)	posakonazol – profylaxe: přerušit po dobu podávání paxlovidu, restart 72 h po dobrání; léčba: použít jiné antivirotikum
sertralin		propafenon
spironolakton		quetiapin
sumatriptan		rifampicin
tiaprid		riociguát
valproát		rivaroxaban – detailně viz níže tabulka Paxlovid a antikoagulace
venlafaxin		rupatadin
		ruxolitinib – pokud je podání nutné, snížit dávky na polovinu a monitorovat zejména krevní obraz
		salmeterol – použít jiné beta ₂ mimetikum nebo jiné antivirotikum
		sildenafil



LÉČIVÁ LÁTKA BEZ LÉKOVÝCH INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít	LÉČIVÁ LÁTKA S LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM Ize spolu použít, ale vhodné upravit dávkování léčiva nebo zvolit jiné antivirotikum	LÉČIVÁ LÁTKA S KLINICKY VÝZNAMNOU LÉKOVOU INTERAKCÍ S PAXLOVIDEM zvolit jiné antivirotikum: *molnupiravir p.o. nebo *remdesivir i.v.
		silodosin – dočasně vysadit nebo použít jiné antivirotikum
		sirolimus – detailně viz níže tabulka Paxlovid a imunosuprese
		solifenacin – dočasně vysadit nebo použít jiné antivirotikum
		statiny (kromě fluvastatinu) – pokud pacient není těsně po KVS příhodě, vysadit nebo použít jiné antivirotikum
		sunitinib
		tadalafil
		takrolimus – detailně viz níže tabulka Paxlovid a imunosuprese
		tamoxifen
		tamsulosin – vysadit po dobu užívání Paxlovidu
		tikagrelor – použít jiné antivirotikum nebo převést na prasugrel
		tolterodin – dočasně vysadit nebo použít jiné antivirotikum
		třezalka tečkovaná
		vardenafil
		venetoclax*
		vinca alkaloidy
		vorikonazol – profylaxe: přerušit po dobu podávání paxlovidu, restart 72 h po dobrání; léčba: použít jiné antivirotikum

***Venetoclax:**

CLL – kontraindikace Paxlovidu při ramp-up fázi venetoclaxu. V pozdější fázi léčby pak lze podávat, dávku venetoclaxu upravit na 100 mg denně, návrat k původní dávce je možný 48h po vysazení Paxlovidu

AML – možné podání Paxlovidu a venetoclaxu i při ramp-up s dávkováním venetoclaxu 1. den 10 mg, 2. den 20 mg, 3. den 50 mg, 4. den 100 mg, přičemž dále by se mělo pokračovat dávkou 100 mg denně, stejně tak udržovací dávka pacientů s již nastavenou terapií by se měla upravit na 100 mg. Zvyšování dávky (návrat k původní dávce) je následně možné 48 h po vysazení Paxlovidu.

**UPOZORNĚNÍ:**

Pokud bylo léčivo kvůli závažné lékové interakci s Paxlovidem vysazeno, návrat k **podávání je možný až za 72 hodin od posledního podaného Paxlovidu pokud není uvedeno jinak!!!**

PAXLOVID a antikoagulace

U každého jednotlivého pacienta je nutno vzít v potaz i indikaci pro kterou je antikoagulace podávána a riziko akutního zhoršení stavu. Zejména u vysokého akutního rizika arteriální a žilní trombózy **lze zvážit převedení na LMWH, který je bez lékových interakcí s Paxlovidem – ale POZOR NA ZPOMALENÍ ODBOURÁVÁNÍ HLADIN PŮVODNÍHO DOAC/ warfarinu!!**

Pro pacienty dobře kompenzované chronicky užívající DOAC/ warfarin (zejména u fibrilace síní) lze na základě zahraničních doporučení a EBM postupovat následovně.

Léčivo	Dávka	Intervence
Apixaban	5-10 mg 2x denně	Snížit dávku na polovinu (2,5-5 mg 2x denně)
	2,5 mg 2x denně	Pokračovat ve stávajícím dávkování a monitorovat terapii
Edoxaban	60 mg 1x denně	Snížit dávku na 30 mg 1x denně
	30 mg 1x denně	Pokračovat ve stávajícím dávkování a monitorovat terapii
Rivaroxaban	Všechna dávkovací schémata	Převedení na dabigatran 110 mg 2x denně, edoxaban 30 mg 1x denně, případně LMWH
Dabigatran	>110 mg 2x denně	Snížit dávku na 110 mg 2x denně, případně 75 mg 2x denně při současné renální insuficienci
	≤ 110 mg 2x denně	Pokračovat ve stávajícím dávkování a monitorovat terapii, brát ohled i na případnou renální insuficienci
Warfarin		vhodné monitorovat INR (výrazné zpomalení odbourávání i při vysazení warfarinu!) nebo použít jiné antivirotikum

Při změně DOAC případně dávkování je návrat k původnímu léčivu a dávkování možný **48 hodin** po ukončení terapie paxlovidem.



PAXLOVID a imunosuprese

Léčivo	Kdy podat 1. dávku Paxlovidu	Změřte plazmatickou hladinu
Envarsus	48 hodin po poslední dávce LP Envarsus	3-7 dní po posledním podání Paxlovidu
Tacrolimus	24 hodin po poslední dávce tacrolimu	3-7 dní po posledním podání Paxlovidu
Cyklosporin	24 hodin po poslední dávce cyklosporinu	3-7 dní po posledním podání Paxlovidu
Everolimus	48 hodin po poslední dávce everolimu	3-7 dní po posledním podání Paxlovidu
Sirolimus	48 hodin po poslední dávce sirolimu	3-7 dní po posledním podání Paxlovidu

PAXLOVID a vybraná azolová antimykotika

Léčivo	Management
Vorikonazol	profylaxe: přerušit po dobu podávání Paxlovidu; léčba: použít jiné antivirotikum zpět nasadit za 3 dny po poslední dávce Paxlovidu Paxlovid snižuje hladinu vorikonazolu
Posakonazol	profylaxe: přerušit po dobu podávání Paxlovidu; léčba: použít jiné antivirotikum zpět nasadit za 3 dny po poslední dávce Paxlovidu
Isavukonazol	profylaxe: přerušit po dobu podávání Paxlovidu; léčba: použít jiné antivirotikum zpět nasadit za 3 dny po poslední dávce Paxlovidu
Flukonazol	lze použít současně
Itrakonazol	profylaxe: přerušit po dobu podávání Paxlovidu; léčba: použít jiné antivirotikum zpět nasadit za 3 dny po poslední dávce Paxlovidu



OFF-LABEL podání při renální insuficienci

Special Dosing Considerations:

eGFR[†] 30 to 59 mL/min:

Nirmatrelvir 150 mg and ritonavir 100 mg taken together orally BID x 5 days.

eGFR[†] <30 mL/min:⁴

Day 1: Nirmatrelvir 300 mg and ritonavir 100 mg

Days 2-5: Nirmatrelvir 150 mg and ritonavir 100 mg once daily.

Dialysis: Give after dialysis.

If dialysis and weight <40 kg:

Nirmatrelvir 150 mg and ritonavir 100 mg q48h x 3 doses; give after dialysis.

Severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C):

Nirmatrelvir/ritonavir is not recommended.

Hiremath S, McGuint M, Argyropoulos Ch et al.: **Prescribing Nirmatrelvir/Ritonavir for COVID-19 in Advanced CKD**

CJASN 17: 1247-1250, 2022. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.05270522>

Ke kontrole interakcí:

<https://www.covid19-druginteractions.org/checker> (nutno hledat jako nirmatrelvir/ritonavir)

<https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/drug-interaction-checker?product=PAXLOVID%E2%84%A2+%7C+nirmatrelvir+tablets%3B+ritonavir+tablets>