

Kwalifikacja pacjenta do leczenia preparatem Paxlovid (nirmatrelwir/rytonawir)

Którykolwiek z poniższych:

- <18 lat (sprawdź lokalne ograniczenia wiekowe)
- ciąża (omówić korzyści/ryzyko leczenia z pacjentem i zespołem multidyscyplinarnym)
- ciężkie zaburzenie czynności nerek eGFR (CrCl jeśli >75 lat) <30 ml/min
- ciężka choroba wątroby (klasa C wg Child-Pugh)
- niezdolność do połknięcia tabletki
- stosowanie któregokolwiek z poniższych leków:

| | |
|----------------|----------------------------------|
| amiodaron | midazolam (doustnie) |
| alfuzosyna* | petydyna |
| aliskiren | fenobarbital |
| apiksaban* | prymidon |
| bozentan | pimozyd |
| karbamazepina | fenytoina |
| cyklosporyna | kwetiapina |
| klozapina | ranolazyna |
| klonazepam | ryfampicyna |
| klochicyna | rywaroksaban* |
| diazepam* | salmeterol* |
| dyzopiramid | syldenafil (nadciśnienie płucne) |
| domperidon* | symwastatyna* |
| dronedaron | syrolimus |
| enzalutamid | dziurawiec zwyczajny |
| eplerenon | takrolimus |
| flekainid | tadalafil (nadciśnienie płucne) |
| iwabradyna | tikagrelor |
| lerkanidypina* | |

* jeżeli lek nie może być bezpiecznie odstawiony na 8 dni
Uwaga: lista leków nie jest wyczerpująca i może ulec zmianie

TAK

Nie stosować leku Paxlovid

NIE

Zapoznaj się z informacjami na stronach covid19.pharmindex.pl i covid19-druginteractions.org (lub ChPL leku Paxlovid, jeśli lek nie jest wymieniony), aby sprawdzić wszystkie leki**, w tym:

- OTC
- substancje psychoaktywne używane w celach nieleczniczych
- leki stosowane w szpitalu, np.:
 - ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (SACT) w ciągu ostatnich 28 dni
 - terapia substytucyjna opiatami
 - leczenie HCV/HBV/HIV
 - steroidy w postaci iniekcji
 - leki przeciwpsychotyczne w formie depot
 - leki na stwardnienie rozsiane



Czy występują interakcje w kolorach:



TAK

- Zapoznaj się z pełnymi informacjami na stronach covid19.pharmindex.pl i covid19-druginteractions.org oraz rozważ:
 - Czy można bezpiecznie odstawić lek na 8 dni (np. simwastatynę)?
 - Czy można łatwo dostosować dawkę, np. należy pamiętać o pacjentach stosujących urządzenie lub tych, którzy przyjmują lek w innej postaci niż tabletki/roztwór umożliwiających zmianę dawki, lub jeśli istnieje obawa, czy pacjent zrozumie zalecenia. Należy rozważyć inne dawkowanie, jeśli zmiana dawki jest niemożliwa.
 - Czy można udzielić pacjentowi porady dotyczącej działań niepożądanych – na które działania powinien zwrócić uwagę i co powinien zrobić, gdy wystąpią?
- Decyzja kliniczna (w tym ewentualna konsultacja z lekarzem specjalistą) na podstawie wszystkich informacji dotyczących danego pacjenta i rozmowa z pacjentem o przepisaniu leku Paxlovid.



NIE

Nie stosować leku Paxlovid

NIE

TAK

**Nie ma potrzeby sprawdzania poniższych leków na stronie internetowej z interakcjami (lista nie jest wyczerpująca):

- inhibitory ACE
- leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (leki zobojętniające kwas solny, IPP, antagoniści receptora H₂)
- kwas acetylosalicylowy
- azatiopryna
- B-blokery
- hormonalne środki antykoncepcyjne/HTZ
- kortykosteroidy (doustne, wziewne, miejscowe)
- fluwastatyna
- furosemid
- gabapentyna
- immunoglobuliny
- leki wziewne (z wyjątkiem salmeterolu)
- insulina
- lewotyrosyna
- metformina
- metotreksat
- przeciwciała monoklonalne
- mykofenolan
- NLPZ (z wyjątkiem piroksykanu)
- prawastatyna
- pregabalina

eGFR (CrCl jeśli >75 lat) ≥60 ml/min

TAK

✓ Paxlovid pełna dawka
nirmatrelwir 300 mg (2 x 150 mg) 2 x dziennie + rytonawir 100 mg (1 tabl.) 2 x dziennie przez 5 dni

NIE

✓ Paxlovid ↓ dawka
nirmatrelwir 150 mg (1 x 150 mg) 2 x dziennie + rytonawir 100 mg (1 tabl.) 2 x dziennie przez 5 dni

Wskazówki, kiedy można ponownie rozpocząć stosowanie odstawionych leków lub dostosować dawkę jednocześnie podawanych leków

- Paxlovid (nirmatrelwir/rytonawir) ma wysoki potencjał wywoływania istotnych klinicznie interakcji lek-lek ze względu na połączenie z rytonawirem, a zwłaszcza silne hamowanie CYP3A4.
- Istotne klinicznie interakcje lek-lek mogą wystąpić nawet pomimo krótkiego czasu leczenia preparatem Paxlovid, ponieważ początek hamowania następuje szybko po rozpoczęciu stosowania rytonawiru - maksymalne zahamowanie CYP3A4 jest osiągnięte w ciągu 48 h po rozpoczęciu stosowania rytonawiru¹.
- Postępowanie w przypadku interakcji leków z preparatem Paxlovid może być złożone, a pełne informacje należy uzyskać ze stron covid19.pharmindex.pl i covid19-druginteractions.org. Postępowanie może obejmować **odstawienie leków** lub dostosowanie dawki **jednocześnie stosowanych leków**.
- Hamowanie CYP3A4 przez rytonawir utrzymuje się przez kilka dni po zaprzestaniu stosowania rytonawiru, ponieważ nieodwracalnie hamuje CYP3A4, co prowadzi do utraty aktywności enzymu¹.
- Dane z modelowania wykazały, że zahamowanie CYP3A4 ustępuje znacząco po 3 dniach od odstawienia rytonawiru u większości młodych osób i u osób podeszłym wieku². Należy jednak zwrócić uwagę na zmienność międzyosobniczą, ponieważ u niektórych osób zanik hamowania CYP3A4 może przebiegać wolniej^{1,2}. Ponadto, wpływ rytonawiru może utrzymywać się dłużej w przypadku leków charakteryzujących się dłuższym okresem półtrwania w fazie eliminacji. Niemniej jednak w planie odstawiania leków należy również uwzględnić krytyczne wskazania do stosowania niektórych leków i zmniejszające się działanie hamujące.

Na podstawie powyższych rozważań zaleca się:

- 3 dni po podaniu ostatniej dawki leku Paxlovid można ponownie rozpocząć stosowanie **odstawionych leków**
- 3 dni po podaniu ostatniej dawki leku Paxlovid można ponownie dostosować dawkę **jednocześnie stosowanego leku** do dawki sprzed podania leku Paxlovid

Bibliografia

1. Determining the time course of CYP3A inhibition by potent reversible and irreversible CYP3A inhibitors using a limited sampling strategy. Katzenmaier S, Markert C, Riedel KD, et al. Clin Pharmacol Ther. 2011; 90:666-672.
2. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. Stader F, Khoo S, Stoeckle M, et al. J Antimicrob Chemother. 2020; 75(10):3084-3086.