

Kwalifikacja pacjenta do leczenia preparatem Paxlovid (nirmatrelwir/rytonawir)

Którykolwiek z poniższych:

- <18 lat (sprawdzić lokalne ograniczenia wiekowe)
- ciąża (omówić korzyści/ryzyko leczenia z pacjentem i zespołem multidyscyplinarnym)
- ciężka choroba wątroby (klasa C wg Child-Pugh)
- niezdolność do połknięcia tabletki
- stosowanie którekolwiek z poniższych leków:

amidaron	midazolam (doustnie)
alfuzosyna*	petydyna
aliskiren	fenobarbital
bozentan	fenytoina
karbamazepina	pimozyd
cyklosporyna	prymidon
klozapina	kwetiapina
klonazepam	ranolazyna
kolchicyna	ryfampicyna
diazepam*	rywaroksaban*
dyzopiramid	salmeterol*
domperidon*	syldenafil (nadciśnienie płucne)
dronedaron	symwastatyna*
enzalutamid	syrolimus
eplerenon	dziurawiec zwyczajny
ewerolimus	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

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 nielecniczych
- leki na receptę, np.:
 - ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (SACT) w ciągu ostatnich 28 dni
 - terapia substytucyjna opiatami
 - leki stosowane w leczeniu chorób wywołanych przez HCV/HBV/HIV
 - steroidy w postaci iniekcji
 - leki przeciwpsychotyczne w formie depot
 - leki na stwardnienie rozsiane

NIE

Czy występują interakcje w kolorach:



TAK

- Zapoznaj się z pełnymi informacjami na stronach covid19.pharmindex.pl i covid19-druginteractions.org oraz rozważ:
 - o Czy lek można bezpiecznie odstawić na 8 dni (np. simwastatynę)?
 - o Czy można łatwo dostosować dawkę, np. należy pamiętać o pacjentach stosujących urządzenia 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.
 - o 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 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
- beta-blokery
- kortykosteroidy (wziewne, miejscowe)
- fluwastatyna
- furosemid
- Gabapentyna
- HTZ
- immunoglobuliny
- leki wziewne (z wyjątkiem salmeterolu)
- insulina
- lewotyroksyna
- metformina
- metotreksat
- przeciwciała monoklonalne (z wyjątkiem skoniugowanych MaBs)
- mykofenolan
- NLPZ (z wyjątkiem piroksydamu)
- prawastatyna
- pregabalina

NIE

TAK

eGFR (CrCl jeśli >75 lat) ≥30 ml/min

NIE

<30 ml/min
Patrz: covid19-druginteractions.org
"Guidance for Paxlovid dosing in patients with renal disease and patients on dialysis"

TAK

>60 ml/min
Paxlovid pełna dawka
nirmatrelwir 300 mg (2 x 150 mg) 2 x
dziennie + rytonawir 100 mg (1 tabl.)
2 x dziennie przez 5 dni

30-60 ml/min
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 duży 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](https://www.covid19.pharmindex.pl) i [covid19-druginteractions.org](https://www.covid19-druginteractions.org). Postępowanie może obejmować **odstawienie leków** lub dostosowanie dawki **jednocześnie stosowanych leków**.
- Zahamowanie CYP3A4 spowodowane przez rytonawir utrzymuje się przez kilka dni po zaprzestaniu stosowania rytonawiru, ponieważ hamuje on nieodwracalnie CYP3A4, co prowadzi do utraty aktywności enzymu¹.
- Dane z modelowania sugerują, że u większości młodych i starszych pacjentów po 3 dniach od zaprzestania stosowania rytonawiru, w ponad 80% zahamowanie CYP3A4 znacząco się zmniejszy^{2,3}. Należy jednak zwrócić uwagę na zmienność międzyosobniczą, ponieważ u niektórych osób zmniejszenie hamowania CYP3A4 może przebiegać wolniej (patrz rysunek)¹⁻³. Ponadto, wpływ rytonawiru może utrzymywać się dłużej w przypadku leków charakteryzujących się dłuższym okresem półtrwania w fazie eliminacji. Niemniej jednak w czasie, w którym nastąpi wstrzymanie podawania leków, należy uwzględnić krytyczne wskazania niektórych leków i słabnące działanie hamujące.



Na podstawie powyższych rozważań zaleca się:

- 3 dni po podaniu ostatniej dawki leku Paxlovid można rozpocząć stosowanie **odstawionych leków**
- 3 dni po podaniu ostatniej dawki leku Paxlovid można przywrócić 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.
3. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) and comedications. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, et al. Clin Pharmacol Ther 2022 [epub ahead of print].

PHARMINDEX Poland Sp. z o.o. dołożyło wszelkich starań, aby informacje były zgodne z obecną wiedzą, a wszystkie nieścisłości zostały wyeliminowane. Przypominamy, że podstawowe znaczenie prawne ma zawsze Charakterystyka Produktu Leczniczego zatwierdzona przez MZ. W tych okolicznościach roszczenia prawne wobec PHARMINDEX Poland Sp. z o.o. za pośrednie lub bezpośrednie szkody są wykluczone.