

## **UPORABA ZDRAVILA NIRMATRELVIR/RITONAVIR (Paxlovid™) ZA ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z ZAČETNO OBLIKO COVIDA-19, PRI KATERIH OBSTAJA VEČJE TVEGANJE ZA PROGRES BOLEZNI**

NIRMATRELVIR/RITONAVIR (v nadaljevanju Paxlovid™) – peroralno zdravilo, ki ga moramo predpisati v 5 dneh od začetka bolezni. Če zdravilo ni na voljo ali je kontraindicirano zaradi součinkovanja s stalno predpisanimi zdravili, se odločimo za zdravljenje z remdesivirjem (Veklury™).

Pregled součinkovanj redno predpisanih zdravil z nirmatrelvirjem naredimo s pomočjo Liverpoolske aplikacije součinkovanj, dostopne na internetni strani [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org) ali kakšne druge aplikacije, primerne za preverjanje interakcij. Po potrebi svetujemo konzultacijo s kliničnim farmacevtom ali infektologom.

**Farmacevt, ki bo zdravilo izdal, mora preveriti potencialna tvegana medsebojna součinkovanja uporabljenih zdravil s pregledom zgodovine izdanih zdravil in s pomočjo baze podatkov (Lexicomp ali Liverpool Drug Interaction Checker), lahko pa se posvetuje s predpisovalcem ali infektologom (UKC Ljubljana tel. 01 522 94 03).**

Nirmatrelvir je treba začeti jemati v petih dneh po pojavu simptomov in znakov covid-19, pri remdesivirju je ta interval sedem dni. Za dokaz covid-19 je pred uvedbo zdravljenja potreben pozitiven test na SARS CoV-2 (zadošča že HAGT). Zdravila lahko damo tudi brezsimptomnim osebam s potrjeno okužbo, pri katerih upravičeno sumimo, da lahko pride do hudega poteka (na primer imunsko oslabljeni bolniki, necepljeni, itd). Za dejavnike tveganja glej priloženi tabeli 1 in 2.

Zdravila nirmatrelvir/ritonavir ne uporabljamo pri bolnikih, pri katerih traja bolezen že več kot 5 dni in/ali imajo težjo obliko COVID-19 bolezni. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (OGF  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (OGF  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) je treba odmerek zdravila Paxlovid™ zmanjšati na 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavirja vsakih 12 ur v obdobju 5 dni. Zdravila Paxlovid™ ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (OGF  $< 30$  ml/min), vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno. Zdravila Paxlovid™ ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). Ne smemo ga uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tem zdravilom.

Najpogostejši neželeni učinki so bili motnje okusa (neprijeten okus v ustih), driska, glavobol in bruhanje. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir, je prišlo do zvečanja vrednosti jetrnih transaminaz, kliničnega hepatitisa in zlatenice.

### **Medsebojna delovanja/učinkovanja z zdravili, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A.**

Med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid™ je treba preverjati sočasna zdravila in bolnika spremljati glede neželenih učinkov, povezanih s sočasno dajanimi zdravili. Treba je upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (induktorji ali zaviralci CYP3A4), zlasti tistimi, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A4 in katerih zvišane koncentracije so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi reakcijami ter tistimi, ki so močni induktorji CYP3A4, kjer bi bile pomembno znižane koncentracije nirmatrelvir/ritonavirja v plazmi lahko povezane z morebitno izgubo virološkega odziva in možno odpornostjo. Zdravilo Paxlovid™ je zaviralec CYP3A4 in lahko zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se v glavnem presnavljajo preko CYP3A4, zato je sočasno dajanje nirmatrelvir/ritonavirja z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A4 in katerih zvišane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi neželenimi učinki, kontraindicirano. Ritonavir ima veliko afiniteto za več izooblik citokroma P450 (CYP) in lahko zavira oksidacijo v naslednjem vrstnem

redu: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir ima tudi veliko afiniteto za P-glikoprotein (P-gp) in lahko zavira ta prenašalec. Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo in oksidacijo preko CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, s čimer poveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo po teh poteh, in lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša oz. skrajša njihov terapevtski učinek. Sočasno dajanje drugih substratov CYP3A4, ki bi lahko privedlo do potencialno pomembnega medsebojnega delovanja, pride v poštev samo, če koristi odtehtajo tveganja. Nirmatrelvir in ritonavir sta substrata CYP3A4, zato zdravila, ki inducirajo CYP3A4, lahko znižajo koncentracije nirmatrelvirja in ritonavirja v plazmi ter zmanjšajo terapevtski učinek zdravila Paxlovid™. Zdravljenja ne smemo začeti takoj po prekinitvi zdravljenja z induktorji CYP3A4 zaradi zapoznelega prenehanja delovanja nedavno ukinjenega zdravila.

**Informacijo o začasni ukinitvi zdravljenja z zdravili (npr. statini), informacijo o prilagojenih odmerkih zdravil (npr. NOAK) zdravnik farmacevtu sporoči preko eRecepta.**

Spodnji seznam zdravil služi kot okvirna smernica in ne pomeni celovitega seznama vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana skupaj z zdravilom Paxlovid™.

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1: alfuzosin
- Analgetiki: petidin, propoksifen
- Antianginozna zdravila: ranolazin
- Antiaritmiki: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin
- Antibiotiki: fusidna kislina, rifampicin
- Antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- Zdravila proti putiki: kolhicin
- Antihistaminiki: astemizol, terfenadin
- Antipsihotiki/nevroleptiki: lurasidon, pimoqid, klozapin, kvetiapin
- Derivati alkaloidov ergot: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin
- Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil: cisaprid
- Zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)
- Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov:
  - o Zaviralci reduktaze HMG-CoA: lovastatin, simvastatin
  - o Zaviralci mikrosomske prenašalne beljakovine za trigliceride (MTTP – microsomal triglyceride transfer protein): lomitapid
- Zaviralci PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
- Sedativi/hipnotiki: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni midazolam in triazolam
- Zdravila proti raku: neratinib, venetoklaks

Odsvetuje se tudi istočasno dajanje sledečih zdravil:

- imunosupresivna zdravila, ki jih uporabljamo pri transplantacijah: ciklosporin, takrolimus, everolimus
- NOAK (direktno peroralna antikoagulantna zdravila): rivaroksaban, apiksaban, dabigatran v odmerku 2 x 150 mg – glej tabelo 3

**Tabela 3: Predpisovanje zdravila Paxlovid™ pri bolnikih, ki prejemajo neposredne oralne antikoagulate (NOAK):**

Indikacija	Vrsta NOAK in odmerek	Ukrep
<b>Venska trombembolija</b>		
< 6 mesecev od dogodka	vsi NOAK	Drugo protivirusno zdravilo ALI uvedba Paxlovid™ a* in prevedba iz NOAK na terapevtske odmerke NMH za 10 dni
> 6 mesecev od dogodka	vsi NOAK	Drugo protivirusno zdravilo ALI uvedba Paxlovid™ a* in prevedba iz NOAK na preventivne odmerke NMH za 10 dni
<b>Atrijska fibrilacija</b>	PRADAXA (dabigatran) 2x150 mg	Uvedba Paxlovid™ a*, znižanje odmerka dabigatran na 2x110 mg za 9 dni
	ELIQUIS (apiksaban) 2x5 mg	Uvedba Paxlovid™ a*, znižanje odmerka apiksaban na 2x2,5mg za 9 dni
	ROTEAS (edoksaban) 60 mg	Uvedba Paxlovid™ a*, znižanje odmerka edoksabana na 30 mg za 9 dni
	PRADAXA 2x110 mg ELIQUIS (apiksaban) 2x2,5 mg ROTEAS (edoksaban) 30 mg XARELTO (rivaroksaban) 20 mg (rivaroksaban) 15 mg	Drugo protivirusno zdravilo (Paxlovid™ kontraindiciran)
<b>Preprečevanje aterosklerotičnih zapletov</b>	XARELTO (rivaroksaban) 2x2,5 mg	Uvedba Paxlovid™ a, brez prilagajanja odmerka rivaroksabana

\*prvi odmerek Paxlovid™ a dobi 24 ur po zadnjem odmerku NOAK; NMH: nizkomolekularni heparin

VIR: Strokovno stališče KO za žilne bolezni v UKC Ljubljana. Dne 6.9.22.pripravili: prof. dr. Alenka Mavri, dr. med., dr. sc. Nina Vene, dr. med., doc. dr. Gregor Tratar, dr. med., dr. sc. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med.

Če zdravstveno stanje bolnika dopušča, lahko nekatera zdravila za čas zdravljenja z zdravilom Paxlovid™ tudi ukinemo.

Dejavniki tveganja za težak potek bolezni:

**Tabela 1.** Pridružene bolezni, ki predstavljajo tveganje za težek potek covid-19.\*

\*Starost še vedno predstavlja najpomembnejši dejavnik tveganja.

Starost $\geq$ 65 let
Prekomerna telesna teža ITM
Kronična ledvična bolezen
Rakave bolezni
Sladkorna bolezen
Kardiovaskularna bolezen
Arterijska hipertenzija
Kronična obstruktivna pljučna bolezen, zmerna do huda astma ali druge kronične respiratorne bolezni
Kajenje
Trenutno prejema imunosupresivno zdravljenje**
Okvara imunskega sistema **
Anemija srpastih celic
Medicinska tehnološka odvisnost, na primer traheotomija, gastrostomija ali predihavanje s pozitivnim tlakom (ki ni povezano s COVID-19).

\*\*glej Tabela 2

**Tabela 2.** Najpomembnejši vzroki hude imunske motnje.

<b>Vzrok IM: pridobljena/iatrogena/povzročena z zdravili</b>	<b>Prirojena IM</b>
PKMC (<24 mesecev)	Di Georgijev sindrom
GVHD	XLA
HIV okužba z $<200$ CD <sub>4</sub> / mm <sup>3</sup>	IFN
Indukcijska kemoterapija pri pediatrični levkemiji	IgE sy
Kemoterapija	CVID
Presaditev čvrstih organov	KGB
Določena imunosupresivna zdravila*	Wiscott-Aldrich sindrom

IM = imunska motnja; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic; GVHD = bolezen presadka proti gostitelju; XLA = na X vezana agamaglobulinemija; IFN = pomanjkanje receptorja za interferon; IgE sy = hiper IgE sindrom; CVID = splošna variabilna imunska motnja; KGB = kronična granulomatozna bolezen.

\*rituksimab in druga biološka zdravila, ki delujejo proti limfocitom B (anti-CD20, anti-CD38, anti-CD52, zaviralci proteasomov, CAR T-celično zdravljenje, usmerjeno proti antigenom na površini limfocitov B); antimetaboliti, alkilirajoča sredstva, metilprednizolon (ali ekvivalent)  $\geq 16$  mg  $>14$  dni; diseminirani plazmocitom ali KLL na aktivnem zdravljenju oz. v primeru, da je od zaključka zdravljenja minilo manj kot 8 mesecev; v primeru dodatne imunske motnje tudi individualna presoja pri bolnikih, ki uporabljajo zaviralce TNF $\alpha$ , zdravila, ki se uporabljajo pri presaditvi ali druga biološka zdravila, ki delujejo imunosupresivno ali imunomodulatorno.

**Uredila: izr. prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med (za strokovni kolegij Klinike za infektivne bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana)**

Ljubljana, 1. 2. 2024

## DODATNE INFORMACIJE

Pred predpisovanjem in izdajanjem zdravila Paxlovid™ preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, objavljen na spletni strani Centralne baze zdravil (<http://www.cbz.si/>).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

prek spletnega obrazca ali na drug način, naveden na spletni strani JAZMP (<https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/>)

Distribucija zdravila Paxlovid™: Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ)

Izdaja zdravila Paxlovid™: Pri izbranih izvajalcih lekarniške dejavnosti:

Javni zavod Pomurske lekarne Murska Sobota, <b>Lekarna Murska Sobota</b> , Kocljeva 2, Murska Sobota	02 512 44 18
Javni zavod Mariborske lekarne Maribor, <b>Lekarna Tabor</b> , Ljubljanska cesta 9, Maribor	02 320 79 10
Javni zavod Lekarne Ptuj, <b>Lekarna Ptuj</b> , Trstenjakova ulica 9, Ptuj	02 771 60 01
Javni zavod Celjske lekarne e, <b>L. Glazija</b> , Ljubljanska cesta 20b, 3000 Celje	03 425 02 50
Javni zavod Lekarna Velenje, <b>Lekarna Center</b> , Vodnikova cesta 1, Velenje	03 898 18 80
Javni zavod Zasavske lekarne Trbovlje, <b>Lekarna Trbovlje</b> , Rudarska cesta 12, Trbovlje	03 563 26 56 03 563 26 55
Javni zavod Dolenjske lekarne Novo mesto, <b>Lekarna Novo mesto</b> , Kandijska cesta 1, Novo mesto	07 393 29 18
Javni zavod Lekarna Ljubljana, <b>Lekarna pri Polikliniki</b> , Njogoševa cesta 6K, Ljubljana	01 230 62 35 01 230 62 32
Javni zavod Gorenjske lekarne, <b>Lekarna Kranj</b> , Bleiweisova cesta 8, Kranj	04 201 61 34
Javni zavod Gorenjske lekarne, <b>Lekarna Jesenice</b> , C. maršala Tita 18, Jesenice	04 583 37 10

Javni zavod Goriška lekarna Nova Gorica, <b>Lekarna Nova Gorica</b> , Rejčeva ulica 2, Nova Gorica	05 330 34 40 05 330 34 41
Javni zavod Obalne lekarne Koper – Farmacie costiere Capodistria, <b>Lekarna Koper</b> , Kidričeva ulica 2, Koper	05 611 00 00
Javni zavod Kraške lekarne Ilirska Bistrica, <b>L. Postojna</b> , Prečna ulica 2, Postojna	05 721 17 00
Javni zavod Mestne lekarne, <b>L. Kamnik</b> , Šutna 7, Kamnik	01 777 01 88
Javni zavod Lekarna Brežice, <b>L. Brežice</b> , Černelčeva cesta , Brežice	07 499 47 35
Javni zavod Lekarna Kočevje, <b>L. Kočevje</b> , Roška cesta 16, Kočevje	01 893 16 13 01 893 16 14
Javni zavod Koroška lekarna, <b>L. Slovenj Gradec</b> , Glavni trg 28, Slovenj Gradec	02 881 27 73
<b>L. Tolmin</b> , Trg maršala Tita 11, Tolmin	05 381 14 80
Javni zavod Gorenjske lekarne, <b>Lekarna Škofja Loka</b> , Stara cesta 10, Škofja Loka	04 51 11 680
Javni zavod Gorenjske lekarne; <b>Lekarna Radovljica</b> , Kopališka cesta 7, Radovljica	04 53 20 700
Javni zavod Lekarna Sevnica, <b>Lekarna Sevnica</b> , Trg svobode 14, Sevnica	07 816 16 20
Javni zavod Lekarna Ajdovščina, <b>Lekarna Ajdovščina</b> , Tovarniška cesta 3e, Ajdovščina	05 364 38 30
Javni zavod Lekarna Ljubljana, <b>Lekarna Idrija</b> , Arkova 4, Idrija	05/374 38 20
Javni zavod Lekarna Ljubljana, <b>Lekarna Grosuplje</b> , Adamičeva cesta 8, Grosuplje	01/788 87 35
Javni zavod Lekarna Ljubljana, <b>Lekarna Cerknica</b> , Cesta 4. maja 17, Cerknica	01/707 17 82
Javni zavod Mestne lekarne, <b>Lekarna Nova Litija</b> , Partizanska pot 8, Litija	01 777 02 41
Javni zavod Mestne lekarne, <b>Lekarna Domžale</b> , Ljubljanska cesta 72, Domžale	01 777 02 54
Javni zavod Dolenjske lekarne Novo mesto, <b>Lekarna Trebnje</b> , Goliev trg 3, Trebnje	07 34 81 391
Javni zavod Dolenjske lekarne Novo mesto, <b>Lekarna Črnomelj</b> , Delavska pot 5, Črnomelj	07 30 61 591
Javni zavod Pomurske lekarne Murska Sobota, <b>Lekarna Lendava pri ZD</b> , Kidričeva ulica 34a, Lendava	02 57 72 765
Javni zavod Pomurske lekarne Murska Sobota, <b>Lekarna Ljutomer</b> , Cesta I. slovenskega tabora 2, Ljutomer	02 58 51 660
Javni zavod Lekarna Slovenska Bistrica, <b>Lekarna Bistrica</b> , Partizanska ulica 30, Slovenska Bistrica	02 843 24 40
Javni zavod Mariborske lekarne Maribor, <b>Lekarna Lenart</b> , Maistrova ulica 22, Lenart	02 729 19 40
Javni zavod Koroška lekarna, <b>Lekarna Ravne na Koroškem</b> , Ob suhi 11, Ravne na Koroškem	02 87 50 702
Javni zavod Koroška lekarna, <b>Lekarna Dravograd</b> , Koroška cesta 47, Dravograd	02 877 07 30
Javni zavod Celjske lekarne, <b>Lekarna Rogaška Slatina</b> , Celjska cesta 10a, Rogaška Slatina	03 812 10 44
Javni zavod Žalske lekarne, <b>Lekarna Žalec</b> , Prešernova ulica 6, Žalec	03 712 02 50

Javni zavod Zasavske lekarne Trbovlje, <b>Lekarna Zagorje ob Savi</b> , Ulica talcev 4c, Zagorje	03 566 93 20
Javni zavod Lekarna Krško, <b>Lekarna Krško</b> , Cesta krških žrtev 132c, Krško	07 488 10 95
Javni zavod Kraške lekarne Ilirska Bistrica, <b>Lekarna Ilirska Bistrica</b> , Gregorčičeva cesta 8a, Ilirska Bistrica	05 711 17 51
Javni zavod Kraške lekarne Ilirska Bistrica, <b>Lekarna Sežana</b> , Partizanska cesta 25, Sežana	05 731 17 70
Javni zavod Obalne lekarne Koper – Farmacie costiere Capodistria, <b>Lekarna Lucija</b> , Cesta solinarjev 1, Portorož	05 677 82 50
Lekarna Deteljica, d.o.o., <b>Lekarna Deteljica</b> , Deteljica 10, Tržič	04 592 46 00
<b>Lekarna Kromberk</b> , Ul. Vinka Vodopivca 7, Nova Gorica	05 333 13 77
Javni zavod Lekarna Ljubljana, <b>Lekarna Polje</b> , Cesta 30. avgusta 2, Ljubljana	01 520 48 80
Javni zavod Lekarna Velenje, <b>Lekarna Šoštanj</b> , Trg Jožeta Lampreta 1, Šoštanj	03 897 26 10
Javni zavod Gorenjske lekarne, <b>Lekarna Cerklje</b> , Slovenska cesta 28, Cerklje	04 201 61 70
Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, <b>Lekarna URI Soča</b> , Linhartova 51, Ljubljana	01 475 84 17
Javni zavod Koroška lekarna, <b>Lekarna Radlje</b> , Mariborska cesta 7, Radlje ob Dravi	02 877 07 37
Javni zavod Celjske lekarne, <b>Lekarna Slovenske Konjice</b> , Usnjarska cesta 6, Slovenske Konjice	03 757 4370
Javni zavod Celjske lekarne, <b>Lekarna Šentjur</b> , Cesta Leona Dobrotinška 3b, Šentjur	03 749 27 56
Javni zavod Celjske lekarne, <b>Lekarna Šmarje</b> , Celjska cesta 12, Šmarje pri Jelšah	03 810 1356