

DOPORUČENÝ POSTUP

SPECIFICKÁ LÉČBA DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S INFEKČÍ COVID-19

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP
Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP
Společnost pro transfuzní lékařství (STL) ČLS JEP
Klinická skupina COVID MZ (KS COVID)
Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)

1. Úvod

Předložený dokument vznikl v době probíhající pandemie COVID-19 v České republice a vyjadřuje odborný názor SIL, ČSARIM, STL, KS COVID a SÚKL k problematice specifické farmakoterapie pacientů COVID-19 s postižením dýchacího systému. V současnosti neexistuje žádná kauzální léčba s účinností prokázanou podle zásad medicíny založené na důkazech. Níže uvedená doporučení nemají uvedenou sílu/naléhavost doporučení a přesvědčivost důkazů, jsou doporučeními expertů pro tzv. off label podání a jsou platná pro pacienty, kteří se neúčastní randomizovaných kontrolovaných studií, které testují léčebné postupy pro onemocnění způsobená infekcí COVID-19.

Doporučený postup nezahrnuje problematiku metod testování COVID-19 a jejich interpretaci.

K formulování jednotlivých stanovisek byly využity:

- publikovaná doporučení se vztahem k tématu (pokud existují),
- analýza vybrané odborné literatury vztahující se k problematice jednotlivých doporučení,
- jiné citovatelné zdroje,
- názory členů autorského kolektivu a členů výboru příslušných odborných společností

Používané pojmy:

- doporučujeme (ekvivalent klinicky „silného“ doporučení),
- navrhuje zvážit (ekvivalent klinicky „slabého“ doporučení),
- nedoporučujeme.

2. Doporučení

2.1 Pacienti v domácím ošetřování

- Obvyklá symptomatická a podpůrná léčba v závislosti na klinických příznacích.
- Současný stav odborného poznání neumožňuje doporučit preferovanou skupinu antipyretik.

2.2 Pacienti hospitalizovaní v lůžkovém zdravotnickém zařízení

- Obvyklá symptomatická a podpůrná léčba v závislosti na klinických příznacích.
- Obvyklé diagnostické a léčebné postupy farmakologické a/nebo přístrojové podpory orgánových funkcí v případě jejich potřeby.

- Jako farmakologickou léčbu navrhuje zvážit:
 - Hydroxychlorochin (HCQ) p.o. v dávce 400 mg 2x denně 1. den, dále 2x denně 200 mg po dobu 5 dní (v případě nasazení HCQ doporučujeme pravidelnou monitoraci QT intervalu na EKG).
- Pro pacienty s plicním selháním vzniklým v důsledku infekce COVID-19 a nutností umělé plicní ventilace nebo mimotělní podpory plic typu ECMO navrhuje (za předpokladu dostupnosti uvedených postupů) zvážit:
 - Remdesivir 200 mg i.v. 1. den, následně 100 mg denně po dobu 9 dní,
 - podání konvalescentní plazmy obsahující SARS-CoV-2 specifické protilátky.
- Rutinní použití jiných experimentálních postupů a farmak nedoporučujeme.

Poznámka SUKL:

Přestože výše uvedené léčivé přípravky (nebo léčebné postupy) nejsou registrované k terapii COVID-19, v současné době není dostupná léčba registrovanými léčivými přípravky. Očekávaný prospěch zvolených léčebných postupů musí vždy převážet možná rizika spojená s jejich použitím.

3. Autorský tým (abecedně)

- Bohoněk Miloš ¹
- Černý Vladimír (editor) ²
- Duška František ³
- Holub Michal ⁴
- Chlíbek Roman ⁵
- Kümpel Petr ⁶
- Plíšek Stanislav ⁷
- Roháčová Hana ⁸
- Smetana Jan ⁵
- Velík Jakub ⁹

¹ Oddělení hematologie a krevní transfuze, Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha

² Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem; Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové; Centrum pro výzkum a vývoj, Fakultní nemocnice Hradec Králové; Technická univerzita Liberec; Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

³ Klinika anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

⁴ Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha

⁵ Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

⁶ Infekční oddělení, Státní slezská nemocnice Opava

⁷ Infekční klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁸ Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁹ Státní ústav pro kontrolu léčiv Praha

4. Poznámky

- Literatura a ostatní odborné zdroje jsou k dispozici na vyžádání u editora (adresa: cernyvla1960@gmail.com).
- Vývoj odborného poznání v předmětné problematice může vést k nutnosti rychlých změn v dokumentu uváděných doporučení.
- Aktuální verze doporučeného postupu „Specifická léčba dospělých pacientů s infekcí COVID-19“ bude vždy dostupná na společné záložce ČSARIM a České společnosti intenzivní medicíny ČLS JEP pro COVID-19 na adrese: www.csim.cz.

5. Přílohy

- 1) Profily léčiv používaných v souvislosti s COVID-19 – materiál vypracovala Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP, plní roli informativního textu a nebyl připomínkován odbornými společnostmi, které se na vzniku doporučeného postupu podílely.
- 2) Farmakoterapie v souvislosti s COVID-19 – materiál vypracovala Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP, plní roli informativního textu a nebyl připomínkován odbornými společnostmi, které se na vzniku doporučeného postupu podílely.

Datum: 27. 3. 2020

Verze doporučeného postupu: 1/270320



PROFILY LÉČIV POUŽÍVANÝCH V SOUVISLOSTI S COVID-19

PŘEDLOŽENÝ TEXT JE URČEN PRO RYCHLOU ORIENTACI,
NENAHRAZUJE NUTNOST PROSTUDOvat DETAILNĚ SPC A DALŠÍ ZDROJE

<https://www.coskf.cz>

OBSAH

HYDROXYCHLOROCHIN (HCQ)	1
CHLOROCHIN (CQ)	4
LOPINAVIR/RITONAVIR	6
RIBAVIRIN	9
TOCILIZUMAB	11
REMDESIVIR	13
ZDROJE	14
PŘÍLOHA 1: LÉKOVÉ INTERAKCE	15

HYDROXYCHLOROCHIN (HCQ)

Plaquenil tbl flm 60 x 200 mg

Dostupnost a cena:

plošná regulace dodávek výrobcem

1 balení: 180 Kč

1 kúra: 36-54 Kč

Dávkování a způsob podání:

1. den: 2 x 400 mg, dále: 2 x 200 mg, celkem 5-7 dnů
nebo

1. den: 2 x 600 mg, dále: 3 x 200 mg, celkem 5-7 dnů

obezita: standardní dávkování

RI:

úprava dávek může být nutná, zejm. při těžké RI a zejm. při delším podávání (ESRD: redukce udržovací dávky na 50 % i méně – redukce při nižších stupních RI viz RDH; IHD: nedialyzovatelné; CRRT: zřejmě dialyzovatelné – v závislosti na metodě a průtocích)

HI:

bez spec. doporučení k dávkování, používat s opatrností

podávat s jídlem nebo mlékem

podání sondou: lze (off-label); potahované tbl – dbát na pečlivou úpravu léčiva před podáním

Kontraindikace:

SPC: hypersenzitivita, oční makulopatie, děti do 6 let/do 35 kg

Těhotenství:

použití je rel. bezpečné

HQC proniká přes placentu – koncentrace detekovaná v pupečnickové krvi při porodu byla obdobná jako koncentrace v séru matky – při dávkách do 400 mg/den je však riziko pro plod považováno za nízké

SPC: lze pokud benefit převažuje riziko

Australian Drug Evaluation Committee's Category: D

FDA Category (2001): C

Nežádoucí účinky (výběr):

široké spektrum NÚ, HQC přesto patří v revmatologii k nejlépe tolerovaným DMARDs
nejčastější NÚ – GIT, závažné NÚ – vzácné

- GIT – zejm. nauzea, dále zvracení, průjem (částečně souvisí s ovlivněním svalů, které způsobuje abdominální křeče)
- CNS – zejm. bolest hlavy (mj. zmiňován i prokonvulzivní efekt)
- kožní reakce (alergické), riziko exacerbace psoriázy? (konfliktní data)
- prodloužení QT
- kardiomyopatie – může vzniknout při akut. i chron. terapii
- hypoglykémie
- hematotoxicita; riziko hemolytické anémie při deficitu G6PD? (limitovaná data)
- exacerbace porfyrie
- abnormální JT
- bronchospasmus – četnost??
- neuromyopatie – zejm. proximální sval. skupiny, zejm. při dlouhodobé terapii
- retinopatie – závisí na dávce a kumulativní dávce – RF: concurrent tamoxifen use, renal impairment, lower body weight, and the presence of macular diseases – early changes reversible (may progress despite discontinuation if advanced)

Lékové interakce (výběr):

rel. nízký interakční potenciál

zřejmě inhibitor CYP 2D6 a P-glykoproteinu

digoxin, cyklosporin, lipofilní BB, fenothiaziny (chlor-, levome-promazin) – FK interakce: zvýšení koncentrace uvedených léčiv

antidiabetika – aditivní efekt

lč prodlužující QT – aditivní efekt

antiepileptika – protichůdný efekt

<http://www.covid19-druginteractions.org/>

interakce v rámci léčiv zmiňovaných v souvislosti s terapií COVID-19: viz příloha 1

Farmakodynamika:

HCQ appears to have more potent antiviral activity than CQ

Farmakokinetika:

- racemát (R- a S-enantiomer)
- m. hm. 434 D
- F per os cca 70 % (25-100 % ?), neovlivněno průjmem
- Tmax 2,4 to 3,2 h
- vazba na bn (zejm. albumin) 40 %
- široká distribuce do tkání, vč. krev. elementů
- částečná metabolizace na aktivní etylované metabolity v játrech (nezávisle na CYP 450)
- eliminace parentní látky (25 %) a metabolitů převážně renálně – může být podpořeno acidifikací moči; částečně žlučí
- terminál. poločas 1-2 měs (delší z plné krve než ze séra) – sycení v úvodu, teor. lze 1x denně (cave, horší tolerance vyšších dávek)

CHLOROCHIN (CQ)

Dostupnost a cena:

ČR: není registrovaný, v řešení dovoz atestované suroviny pro magistraliter přípravu

Dávkování a způsob podání:

báze: 1. dávka 600 mg, dále 2 x 300 mg, celkem 5 dnů
(přepočet: fosfát 250 mg = báze 150 mg)

RI:

úprava dávek může být nutná, zejm. při těžké RI a zejm. při delším podávání (ESRD: redukce udržovací dávky na 50 %; IHD: nedialyzovatelné; CRRT: zřejmě dialyzovatelné – v závislosti na metodě a průtocích)

HI:

bez spec. doporučení k dávkování, používat s opatrností

podávat s jídlem nebo mlékem

podání sondou: lze

BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification Systém): 1. třída (tj. vysoká permeabilita a zároveň vysoká solubilita), CAVE: role P-glykoproteinu

Kontraindikace:

hypersenzitivita, retinopatie a poruchy vizu

Těhotenství:

použití je rel. bezpečné

CQ proniká přes placentu

Nežádoucí účinky (výběr):

viz HCQ, ve srovnání s HCQ má celkově o něco horší tolerance

Lékové interakce (výběr):

CQ je substrát CYP 3A4 a CYP 2D6, ve srovnání s HCQ má vyšší interakční potenciál
inhibitor P-glykoproteinu in vitro (vs. in vivo = ?)

FD interakce – viz HCQ

<http://www.covid19-druginteractions.org/>

interakce v rámci léčiv zmiňovaných v souvislosti s terapií COVID-19: viz příloha 1

Farmakodynamika:

CQ can elevate endosomal pH and interfere with ACE2 glycosylation which is theorized to have antiviral effects against SARS-COV2.

Farmakokinetika:

- m. hm. 319,9 D (fosfát 515,9 D, sulfát 436 D)
- racemát (R- a S-enantiomer)
- F per os 89 %, neovlivněno průjmem
- Tmax per os 2 h
- vazba na bn 55 %
- široká distribuce do tkání, vč. krev. elementů
- zřejmě extenzivní metabolizace v játrech (via CYP 3A4 a 2D6)
- eliminace převážně renálně (70 %; 35 % jako parentní látka) – může být podpořeno acidifikací moči
- terminál. poločas 1-2 měs

LOPINAVIR/RITONAVIR

(inhibitor HIV proteáz)

Kaletra tbl flm 120 x 200/50 mg

Dostupnost a cena:

zvlášť účtovaný léčivý přípravek, specializovaná pracoviště – terapie HIV infekce

1 balení: 10.762,95 Kč (orientační prodejní cena, Z: SÚKL 20. 3. 2020)

1 kúra: 1.794-2.511 Kč (20-28 tbl)

Dávkování a způsob podání:

2 x 400/100 mg (tj. 2 x 2 tbl á 200/50 mg), celková délka terapie dle tíže stavu (viz tab.)

RI:

bez redukce dávky

HD/PD: pravděpodobně nebude dialyzovatelné (LPV/r – vysoká míra vazby na plazmatické proteiny)

HI:

mírné až středně těžké jaterní poškození: vzestup AUC LPV cca o 30 % (nepředpokládá se klinický význam), těžké jaterní poškození: nejsou k dispozici údaje, KI

podání sondou:

v případě potřeby lze podat sondou a zvýšit dávku (off-label), potahované tbl – dbát na pečlivou úpravu léčiva před podáním

Administration of crushed 200/50 mg lopinavir/ritonavir tablets to children significantly reduced lopinavir and ritonavir exposure with a decrease in AUC by 45% and 47%, respectively. Therefore, the use of crushed lopinavir/ritonavir tablets should be avoided, if possible. (Best et al. JAIDS 2011;58:385-91).

BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification Systém): 2. třída (nízká solubilita); obě léčiva podléhají extenzivnímu metabolismu; CAVE: role P-glykoproteinu; lopinavir – slabá báze, místo absorpce jejunum, Tmax 4-6 h

Kontraindikace:

hypersenzitivita, těžká jaterní insuficience

Těhotenství:

v případě potřeby lze podat

Úprava dávkování LPV/RTV během těhotenství a v poporodním období není vyžadována. Podávání během 1. trimestru - nebylo hlášeno zvýšené riziko vrozených vad. (Prevalence vrozených vad po expozici LPV v kterémkoli trimestru je srovnatelná s prevalencí pozorovanou v obecné populaci.) Pokud je to klinicky nutné, může být LPV/RTV během těhotenství použit.

Kojení

LPV/RTV jsou přítomny v mateřském mléce. (Pozn. koncentrace LPV v mateřském mléce jsou nízké až nedetekovatelné a koncentrace u kojených dětí by neměly být klinicky významné.)

Nežádoucí účinky (výběr):

časté: GIT (průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha), kožní vyrážka, CNS – bolest hlavy, závratě (mezi časté VNÚ patří i metabolické VNÚ – hypercholesterolémie, hypertriglyceridémie, poruchy glykémie – ovšem souvisí hlavně s chronicitou podávání)

další: hepatotoxicita, SJS, anemie/leukopenie/neutropenie, prodl. intervalu QTc/PR, AV blok, torsade de pointes, pankreatitida

Lékové interakce (výběr):

četné, především na úrovni CYP 3A4 a P-glykoproteinu

LPV	substrát a inhibitor CYP 3A4
	substrát P-gp
RTV	substrát a silný inhibitor CYP 3A4
	substrát a inhibitor P-gp

pozn. ritonavir inhibuje metabolismus LPV a tím zvyšuje plazmatické hladiny LPV (to je úloha ritonaviru v přípravku Kaletra)

interakce v rámci léčiv zmiňovaných v souvislosti s terapií COVID-19: viz příloha 1

Farmakokinetika:

Léčivo	BAV	Vazba na pl. bí	Metabolizace	T _{1/2}	T _{max}	Eliminace	Substrát P-gp
LPV	-	98-99 % (AAG – vyšší afinita; albumin)	CYP 3A4 (13 metabolitů identifikováno); může indukovat vlastní metabolismus <i>Substrát – hlavní: CYP 3A4</i>	5-6 h	~ 4 h	Stolice (83 %, 20 % nezměněné lč); Moč (10 %; < 3 % nezměněné lč)	ano
RTV	Variabilní, s jídlem zvýšena.	98-99 %	CYP 3A4 a 2D6; 5 metabolitů (1 aktivní metabolit – nízké koncentrace v plazmě) <i>Substrát – hlavní: CYP 3A4, vedlejší: 1A2, 2B6, 2D6</i> <i>Inhibitor – silný: 3A4, slabý: 2E1; BCRP; MRP2; OATP 1B1</i> <i>Induktor – slabý: 1A2, 2C19, 2C9, mírný - 2B6</i>	3-5 h	2 h (nalačno), 4 h (po jídle)	Moč (~ 11 %, ~ 4 % nezměněné lč); Stolice (~ 86 %, ~ 34 % nezměněné lč)	ano + inhibitor

opakované podávání Kaletry v dávce 400/100 mg 2× denně po dobu 2 týdnů bez omezení jídla vedlo k průměrné ± SD vrcholové plazmatické koncentraci lopinaviru (C_{max}) 12,3 ± 5,4 µg/ml, ke které došlo zhruba po 4 hodinách po podání; průměrná minimální koncentrace v ustáleném stavu před ranní dávkou byla 8,1 ± 5,7 µg/ml

Studie:

Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]. (PMID: 32187464)

Probíhající studie:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04295551>

RIBAVIRIN

(nukleozidový analog)

Copegus tbl flm 168 x 200 mg

Ribavirin Aurobindo tbl flm 168 x 200 mg

Ribavirin Mylan tbl flm 168 x 200 mg

Dostupnost a cena:

1 balení: 4.870 Kč

1 kúra:

Dávkování a způsob podání:

dávkování ze studií v souvislosti s terapií COVID-19:

1. dávka 4.000 mg, dále 3 x 1.200 mg

nebo

1. dávka 2.400 mg, dále 3 x 1.200 mg

nebo

další možné režimy, přísně individuálně

RI:

dávkování ze studií v souvislosti s terapií COVID-19 u pacientů s renál. insuficiencí:

GFR 30-50 ml/min: 1. dávka 2.400 mg, dále obden střídat 3 x 400 mg a 3 x 200 mg

GFR < 30 ml, IHD: 1. dávka 2.400 mg, dále 3 x 200 mg

podávat s jídlem (k dosažení optimální expozice)

podání sondou: nelze (ribavirin má teratogenní potenciál, tbl proto nelze dělit ani drtit)

Kontraindikace:

hypersenzitivita, těhotenství, kojení, závažné/nestabilizované onem. srdce (ribavirin nemá přímý vliv na KV systém, nicméně v důsledku navození anémie může dojít ke zhoršení onem. srdce a k IM), hemoglopinopatie

Těhotenství:

nelze (ribavirin má teratogenní potenciál)

Nežádoucí účinky (výběr):

hemolytická anémie – vyskytuje se v průběhu prvních týdnů terapie, závisí na dávce

další viz SPC (ribavirin je používán v rámci komb. terap. režimů, proto není možné korelovat frekvenci NÚ se samotným ribavirinem)

Lékové interakce (výběr):

bez interakcí na CYP 450

Farmakokinetika:

- m. hm. 244,2 D
- F per os 45-65 % v důsl. FPE, podání současně s tučným jídlem zvyšuje F
- T_{max} tbl 1-2 h
- vazba na bn 0
- V_d 4.500 l v důsl. vstupu do buněk
- metabolizace v játrech a intracelulárně (metabolity převážně aktivní)
- eliminace ribavirinu a metabolitů převážně renálně (10-40 % jako parentní látka)
- terminál. poločas po jednorázové dávce 140-160 h, poločas v ustáleném stavu 300 h

TOCILIZUMAB

(humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin 6)

Roactemra inf cnc sol 20 mg/ml – balení 4 x 4, 10, 20 ml
(pozn. dále i jako předplněná stříkačka nebo předplněné pero)

Dostupnost a cena:

zvlášť účtovaný léčivý přípravek, specializovaná pracoviště – terapie revmatolog. onemocnění

1 balení 4 x 10 ml: 33.151 Kč (via Roche)

Dávkování a způsob podání:

- the initial dose should be 4-8 mg/kg, with the recommended dosage being 400 mg
- dilute with 0.9% saline to 100 ml and infuse over the course of more than 1 hour
- repeat once after 12 hours (same dosage) if the response to the first dose was poor, maximum two cumulative doses
- single maximum dose is 800 mg

Z: <https://www.idstewardship.com/coronavirus-covid-19-resources-pharmacists/>

RI:

GFR > 30 ml/min: standardní dávkování

GFR < 30 ml/min: nebylo studováno

HI:

nebylo studováno

Kontraindikace:

hypersenzitivita, aktivní závažné infekce

demyelinizační onem. CNS – s opatrností

Těhotenství:

SPC: Adekvátní údaje o podávání tocilizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšené riziko spontánního potratu / embryo-fetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek RoActemra nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Lexicomp: Tocilizumab is a humanized monoclonal antibody (IgG1). Potential placental transfer of human IgG is dependent upon the IgG subclass and gestational age, generally increasing as pregnancy progresses. The lowest exposure would be expected during the period of organogenesis). Immune response in infants exposed to tocilizumab in utero may be affected.

Nežádoucí účinky (výběr):

SPC:

nejčastější NÚ (vyskytující se u $\geq 5\%$ pacientů léčených monoterapií tocilizumabem nebo v kombinaci s DMARD) byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, hypertenze a zvýšené ALT;

nejzávažnější NÚ byly závažné infekce, komplikovaná divertikulitida (GIT perforace jako komplikace divertikulitidy) a hypersenzitivní reakce

dále např. hepatotoxicita (vč. akutního jater. poškození), hematologické abnormality

Lékové interakce (výběr):

Exprese jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Exprese CYP450 ale může být reverzibilní, pokud je k terapii přidán silný cytokinový inhibitor, jako je například tocilizumab.

V in vitro studiích s kulturami lidských hepatocytů bylo prokázáno, že IL-6 způsobuje redukci exprese enzymů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab expresi těchto enzymů normalizuje. Vzhledem k relativně dlouhému poločasu eliminace ($t_{1/2}$) mohou účinky tocilizumabu na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie.

interakce v rámci léčiv zmiňovaných v souvislosti s terapií COVID-19: viz příloha 1

Farmakodynamika:

treatment of COVID-19 associated pulmonary complications with elevated IL-6 levels

may be helpful for cytokine storm associated with severe COVID-19 disease

Farmakokinetika:

Pacienti s RA:

Centrální Vd 3,72 l a periferní Vd 3,35 l, tzn. Vd 7,07 l v ustáleném stavu

Po i.v. podání prochází tocilizumab bifázickou eliminací z cirkulace. Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací tocilizumabu. Při vyšších koncentracích tocilizumabu dochází k saturaci nelineární clearance a eliminaci léčiva pak určuje hlavně lineární clearance.

Poločas ($t_{1/2}$) tocilizumabu je proto závislý na koncentraci. V ustáleném stavu po podání dávky 8 mg/kg každé 4 týdny efektivní $t_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 18 do 6 dní.

REMDESIVIR

Dostupnost a cena:

ČR: není registrovaný, 17. 3. 2020 však MZ povolilo dočasné použití
(http://www.mzcr.cz/dokumenty/ministerstvo-zdravotnictvi-povolilo-distribucivydej-a-pouzivani-neregistrovane_18755_4107_1.html)

program „compassionate use“ fi Gilead (tj. nikoliv klin. studie) – dodávka na základě schválení žádosti podané v angl. jazyce přes web. portál <https://rdvcu.gilead.com/>

kritéria pro zařazení:

- hospitalizace na jednotce intenzivní péče/KARIM
- potvrzena infekce SARS-CoV-2 pomocí PCR
- těžké onemocnění s potřebou ventilátoru

vylučovací kritéria:

- evidence multiorgánového selhání
- nutnost udržovat krevní tlak pomocí vazoaktivních látek
- ALT > 5 X ULN
- clearance kreatininu <30 mL/min nebo dialýza nebo kontinuální veno-venózní hemofiltrace
- remdesivir nelze použít ve spojení s jinými antiretroviroty, která jsou neregistrovaná pro léčbu COVID-19 (např. lopinavir/ritonavir)

kritéria mohou být průběžně aktualizována

Z:

<https://csim.cz/jak-ziskat-remdesivir/>
https://csim.cz/wp-content/uploads/Jak-z%C3%ADskat-remdesivir-pro-Va%C5%A1eho-kriticky-nemocn%C3%A9ho-Covid-19-pacienta_17.3.2020_.pdf

Dávkování a způsob podání:

1. dávka 200 mg, dále 1 x 100 mg, celkem 5-10 dnů (i.v. podání, věk nad 18 let)

Farmakodynamika:

inhibice syntézy RNA:

nukleotidové proléčivo, které je intracelulárně metabolizováno na analog adenosin trifosfátu, který inhibuje virovou RNA polymerázu a má široké spektrum účinnosti proti filovirům (např. virus eboly, virus Marburg), koronaviřům (např. koronavirus SARS, koronavirus MERS) a paramyxovirům (např. RSV, virus Nipah, virus Hendra)

Probíhající studie:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730> (moderate disease COVID-19)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899> (severe disease COVID-19)

ZDROJE

1. SPC přípravků
2. Monografie léčiv v databázích Lexicomp a Micromedex
3. <https://csim.cz/jak-ziskat-remdesivir/>
4. <https://www.infekce.cz/zprava20-33.htm>
5. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Uptodate. Literature review current through: Feb 2020. This topic last updated: Mar 20, 2020.
6. Liu C e al. (ACS Cent Sci, 2020) – dostupné z:
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.0c00272>
7. Cao B et al. (NEJM, 2020) – viz PMID: 32187464))
8. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. Uptodate. Literature review current through: Feb 2020. | This topic last updated: Nov 07, 2019.
9. Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation. Uptodate. Literature review current through: Feb 2020. | This topic last updated: May 20, 2019.
10. Briggs GG et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation, 6th ed. (2001)
11. Ashley C and Currie A (editors): Renal Drug Handbook, 3rd ed. (2009)
12. White R and Bradnam V: Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes, 3rd ed. (2015)
13. <http://www.covid19-druginteractions.org/>

PŘÍLOHA 1: LÉKOVÉ INTERAKCE

Přehled lék. interakcí mezi léčivy zmiňovanými v souvislosti s terapií COVID-19

Lexicomp® Drug Interactions

Item List

- Hydroxychloroquine
 - Chloroquine
 - Ritonavir
 - Lopinavir
 - Tocilizumab
- NOTE: This tool does not address chemical compatibility related to I.V. drug preparation or administration.
- Ribavirin (Systemic)
 - Azithromycin (Systemic)

- | | | |
|--|---------------------------|-------------------------------|
| X Avoid combination | C Monitor therapy | A No known interaction |
| D Consider therapy modification | B No action needed | |

10 Results

Filter Results by Item ▼

- **D** Chloroquine (CYP3A4 Substrates (High risk with Inhibitors)) / Lopinavir (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
- **D** Chloroquine (CYP3A4 Substrates (High risk with Inhibitors)) / Ritonavir (CYP3A4 Inhibitors (Strong))
- **D** Lopinavir (Protease Inhibitors) / Ritonavir (Protease Inhibitors)
- **C** Chloroquine / Azithromycin (Systemic) (QT-prolonging Miscellaneous Agents (Moderate Risk))
- **C** Chloroquine (CYP3A4 Substrates (High risk with Inducers)) / Tocilizumab
- **C** Chloroquine (Hypoglycemia-Associated Agents) / Hydroxychloroquine (Hypoglycemia-Associated Agents)
- **C** Ritonavir (CYP3A4 Substrates (High risk with Inducers)) / Tocilizumab
- **C** Ritonavir (P-glycoprotein/ABCB1 Substrates) / Azithromycin (Systemic) (P-glycoprotein/ABCB1 Inhibitors)
- **B** Azithromycin (Systemic) (QT-prolonging Agents (Moderate Risk)) / Hydroxychloroquine (QT-prolonging Agents (Indeterminate Risk - Avoid))
- **B** Azithromycin (Systemic) (QT-prolonging Agents (Moderate Risk)) / Lopinavir (QT-prolonging Agents (Indeterminate Risk - Avoid))

Disclaimer: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current product information), and changing medical practices.



FARMAKOTERAPIE V SOUVISLOSTI S COVID-19

NÍŽE UVEDENÝ TEXT MÁ CHARAKTER RYCHLÉ INFORMACE, KTERÁ VZNIKLA NA ZÁKLADĚ PROSTUDOVÁNÍ DOSTUPNÝCH INFORMACÍ, NEJEDNÁ SE O KLASICKÝ DOPORUČENÝ POSTUP, INFORMACE BUDOU POSTUPNĚ AKTUALIZOVÁNY

<https://www.coskf.cz>

Kontaktní osoby v případě dotazů:

PharmDr. Jana Gregorová, e-mail: jana.gregorova@bulovka.cz

PharmDr. Irena Murínová, e-mail: irena.murinova@uvn.cz

PharmDr. Alena Linhartová, e-mail: alena.linhartova@ftn.cz

ČOSKF ČLS JEP doporučuje svým členům, aby byli připraveni na racionální zhodnocení použití/nepoužití některých léčiv, o kterých se v souvislosti s COVID-19 hovoří.

- Na prvním místě je třeba zdůraznit, že základem je terapie symptomů podle jejich tíže jak u nekriticky nemocných, tak u kriticky nemocných.
- U pacientů
 - se středně těžkými symptomy + rizikovými faktory
 - s těžkými symptomy s/bez rizikových faktorů
 - kriticky nemocných

může lékař zvážit použití některých léčiv na základě probíhajících studií (viz níže, není uveden kompletní výčet) nebo dosavadních zkušeností. Nicméně je třeba si uvědomit, že se jedná o léčiva, která jsou schválena v jiných indikacích, a v současné době se jedná o postupy off label, proto je třeba k nim takto přistupovat.

- Je důležité si uvědomit, že kritickým obdobím komplikací je 5 až 7 dnů po nástupu příznaků.
- Doporučujeme kolegům, aby se seznámili se základy problematiky a podrobně s níže uvedenými léčivy, která nejsou běžně používána! **Zaměřte se na nežádoucí účinky, lékové interakce, způsob podání, dostupnost v ČR!**
- **Doporučujeme sledovat informace**
 - <https://www.idstewardship.com/coronavirus-covid-19-resources-pharmacists/>
 - <https://emcrit.org/ibcc/COVID19/>
 - podávání v případech potíží s polykáním, některé informace jsou i níže v textu https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid_Swallowing_2020_Mar13.pdf
 - <https://csim.cz/covid-19/>
 - <https://www.infekce.cz>

Co je obecně k dispozici: stručně k léčivům, poznámky k dostupnosti atd.

Remdesivir

Nukleotidový analog, širokospektrá aktivita proti RNA virům.

[NCT04292899](#) Phase 3 trial to be carried out in patients with severe COVID-19 is in preparation.

Bude podáván v ČR za přesně stanovených podmínek.

Lopinavir/ritonavir (KALETRA tbl 200/50)

[NCT04295551](#)

Lopinavir je inhibitor HIV-1 a HIV-2 proteáz. Inhibice HIV proteázy brání štěpení gag-pol polyproteinu, které vede k tvorbě nezralého, neinfekčního viru. V současné době je Kaletra indikována v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky pro léčbu infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1).

CAVE: interakce s jinými léčivy: ano, hlavně CYP3A4. Ritonavir inhibuje metabolismus lopinaviru a tím zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru (to je úloha ritonaviru v přípravku Kaletra). Opakované podávání Kaletry v dávce 400/100 mg 2× denně po dobu 2 týdnů bez omezení jídla vedlo k průměrné $\pm$ SD vrcholové plazmatické koncentraci lopinaviru (C_{max}) $12,3 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$, ke které došlo zhruba po 4 hodinách po podání. Průměrná minimální koncentrace v ustáleném stavu před ranní dávkou byla $8,1 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$.

Standardní doporučená dávka přípravku Kaletra je 400/100 mg (tj. dvě 200/50 mg tablety) 2× denně současně s jídlem nebo nalačno. Tablety přípravku Kaletra se podávají perorálně a musí být polykány vcelku, bez kousání, půlení nebo drcení. Přípravek Kaletra může být podána s jídlem nebo nalačno.

K dispozici v ČR jsou tablety. V ČR není k dispozici tekutá forma.

Informace pro případ podání do sondy

Administration of crushed 200/50 mg lopinavir/ritonavir tablets to children significantly reduced lopinavir and ritonavir exposure with a decrease in AUC by 45% and 47%, respectively. Therefore, the use of crushed lopinavir/ritonavir tablets should be avoided, if possible. (Best et al. JAIDS 2011;58:385-91).

Inhibitory proteázy patří obecně mezi léčiva s nízkou solubilitou; tedy dle BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification Systém) do 2. třídy. Lopinavir + ritonavir jsou léčiva, která podléhají extenzivnímu metabolismu. CAVE: role P-glykoproteinu. Lopinavir je slabá báze, místo vstřebávání: jejunum, $T_{max} = 4-6$ hod. **V případě potřeby lze podat do sondy a zvýšit dávku.**

Cao B, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. The New England Journal of Medicine. March 18, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282:

- Randomizovaná kontrolovaná studie, publikovaná 18. března 2020 v New England Journal of Medicine, prokázala zcela minimální vliv lopinaviru/ritonaviru na klinické zlepšení, riziko úmrtí či virovou nálož u pacientů s COVID-19.
- Komentář:
 - pacienti zařazení do studie splňovali kritéria velmi těžkých pacientů, o čemž svědčí vysoká mortalita v souboru
 - sekundární cíle ukazují na to, že v některých ohledech je trend k lepším výsledkům u pacientů léčených kombinací lopinavir/ritonavir (nižší 28-denní mortalita, kratší doba hospitalizace na JIP, vyšší procento pacientů s klinickým zlepšením 14. den)
 - provedená post hoc analýza ukazuje na skupinu pacientů, která byla léčena kombinací lopinavir/ritonavir; pokud byla léčba zahájena do 12 dnů od objevení symptomů, byla pozorována menší mortalita, než pokud byla léčba nasazena později – nabízí se tedy otázka, zda by včasnější nasazení nebylo pro pacienty přínosem (na toto musí odpovědět další studie)
 - ve skupině pacientů léčených kombinací lopinavir/ritonavir bylo rovněž méně závažných komplikací (AKI, sek. infekce, potřeba neinvazivní nebo invazivní ventilace)
 - pravděpodobně cca 15 % pacientů dostávalo lopinavir/ritonavir do sondy, což znamená snížení biologické dostupnosti o 50 %, což může hrát roli a ovlivnit výsledky studie

Lopinavir/ritonavir (KALETRA tbl 200/50) + ribavirin (COPEGUS tbl 200 mg)

Lopinavir/ritonavir (KALETRA tbl 200/50) – informace viz výše.

Ribavirin – v ČR je registrován přípravek COPEGUS 200 mg tbl.

Ribavirin je syntetický nukleosidový analog, u něhož byla in vitro prokázána aktivita proti některým RNA i DNA virům. V současné době je přípravek Copegus indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C.

Ribavirin nemá lékové interakce s léčivými, které jsou metabolizovány enzymy P450. **CAVE: funkce ledvin!!!**

COPEGUS potahované tablety 200 mg ribavirinu.

- Dávkování: v indikaci v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C – uvedeno pro srovnání a jako východisko
 - < 75 kg = 1000 mg perorálně rozděleno do 2 dávek
 - ≥75 kg = 1200 mg perorálně rozděleno do 2 dávek
- **Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19; CAVE: funkce ledvin!!!**
 - 4 000 mg p.o. úvodní dávka, následována 1 200 mg perorálně každých 8 hodin
 - 2 400 mg perorálně úvodní dávka, následována 1 200 mg perorálně každých 8 hodin
 - další možné režimy, přísně individuálně.

- **Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19 u pacientů s renální insuficiencí**

- GF: 30-50 ml/min: 2 400 perorálně úvodní dávka, následována 400 mg perorálně každých 8 hodin střídavě obden s 200 mg perorálně každých 8 hodin
- GF < 30 ml (intermitentní dialýza): 2 400 perorálně úvodní dávka, následována 200 mg perorálně každých 8 hodin.

Vzhledem k teratogennímu potenciálu ribavirinu nesmí být tablety rozlomeny nebo rozdrceny. V ČR není k dispozici jiná léková forma.

Hydroxychloroquin sulfát 200 mg

V ČR k dispozici: PLAQUENIL tbl

Na terapeutickém působení hydroxychlorochinu se pravděpodobně podílí několik farmakologických účinků. Hydroxychlorochin se koncentruje v intracelulárních vesikulách a zvyšuje jejich pH, čímž lze vysvětlit jeho účinky jak antiprotozoální, tak antirevmatické. Ovlivňuje časnou fázi replikace SARS koronaviru. Inhibice glykosylace receptoru ACE2.

Hydroxychloroquin je dobře tolerovatelný.

CAVE: nežádoucí účinky a kontraindikace.

CAVE: QTc > 500 ms, myastenia gravis atd.

Možnosti dávkování:

- 1. den 400 mg 2× denně, dále 200 mg 2× denně další 4 dny (dle klinického stavu)
- 1. den 600 mg 2× denně, dále 200 mg 3× denně další 4 dny (dle klinického stavu)

Podává se perorálně, spolu s jídlem nebo sklenicí mléka.

Informace pro případ podání do sondy

- Podání sondou je možné.

Chloroquin

Není k dispozici v ČR. Možný dovoz suroviny do ČR (info k 22.3.2020).

CAVE: nežádoucí účinky, kontraindikace – stejné jako u hydroxychloroquinu.

Dávkování:

Chloroquin (base): D1: 600 mg za 12 hodin 300 mg a dále D2-D5 300 mg 2× denně; Chloroquin base 300 mg = Chloroquin fosfát 500 mg

Informace pro případ podání do sondy

- Podání do sondy je možné
- Patří dle BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification Systém) do 1. třídy, tzn., že to jsou léčiva s vysokou permeabilitou (schopností přecházet přes membrány) a zároveň s vysokou solubilitou. CAVE: role P-glykoproteinu.

Tocilizumab

China's National Health Commission has authorised its use to treat patients with serious COVID-19-induced lung damage.

Tocilizumabum je rekombinantní humanizovaná, anti-humánní monoklonální protilátka, podtřída imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti rozpustným a na membránu vázajícím se receptorům interleukinu 6.

V ČR registrováno:

ROACTEMRA INF

20 mg/ml (4 ml = 80 mg),

20 mg/ml (10 ml = 200 mg)

20 mg/ml (20 ml = 400 mg)

Pod čarou – o čem se také píše:

Darunavir/cobicistat (REZOLSTA 800/150)

[NCT04252274](#) Phase 3 for COVID-19

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (KD 4,5 x 10⁻¹² M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem, a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic. Cobicistat inhibuje metabolismus darunaviru a tím zvyšuje jeho plazmatické hladiny. Přípravek Rezolsta je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency 1.

CAVE: interakce s jinými léčivy: ano, hlavně CYP3A4.

V ČR registrováno.

Doporučené dávkování je jedna potahovaná tableta přípravku REZOLSTA jednou denně užívaná s jídlem.

Informace pro případ podání do sondy

Darunavir – Tmax = 2,5-5 hod

Darunavir + cobicistat patří dle BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification Systém) do 2. třídy, tzn., že to jsou léčiva s malou solubilitou. Vzhledem k tomu, že solubilita léčiv je nízká a Tmax uvedených léčiv je relativně dlouhý, je jasné, že tato léčiva potřebují za prvé dostatečnou délku střeva, jejich vstřebávání by bylo ohroženo v případě pacienta s krátkým střevem. Za druhé je důležitá doba setrvání ve střevě, tzn., že urychlená pasáž může být problémem, který omezuje vstřebávání.

Darunavir/cobicistat: off label: tablety jsou ve formě, která umožňuje okamžité uvolňování léčiva, proto by neměl být problém, pokud je tableta rozkousána nebo rozdrcena.

Kdy přistoupit k farmakoterapii?

- Na prvním místě je třeba zdůraznit, že základem je terapie symptomů podle jejich tíže jak u nekriticky nemocných tak u kriticky nemocných.

- U pacientů
 - s mírnými – středně těžkými symptomy + rizikovými faktory
 - s těžkými symptomy s/bez rizikových faktorů
 - kriticky nemocných

může lékař zvážit použití některých léčiv na základě probíhajících studií (viz níže, není uveden kompletní výčet) nebo dosavadních zkušeností. Nicméně je třeba si uvědomit, že se jedná o léčiva, která jsou schválena v jiných indikacích, a v současné době se jedná o postupy off label, proto je třeba k nim takto přistupovat.

- Je důležité si uvědomit, že kritickým obdobím komplikací je 5 až 7 dnů po nástupu příznaků.

Schéma farmakoterapie

Níže uvedené schéma bylo vytvořeno jako východisko pro mezioborovou diskuzi (s infekcionisty, intenzivisty, příp. dalšími specialisty), tj. v tuto chvíli nemá status doporučeného postupu!

Ve schématu je ukázáno, co bylo použito v některých zemích Evropy a navržen postup v ČR.

Schéma se přiklání k včasnějšímu zahájení antivirové terapie – zvláště u pacientů s mírnými až středně těžkými symptomy a rizikovými faktory je snaha zahájit terapii dříve a nečekat až na

rozvinutí těžkých symptomů, stejně tak u pacientů s těžkými symptomy nečekat až na dobu, kdy pacient bude potřebovat ventilaci.

Podání kortikosteroidů a antibiotik se řídí doporučenými postupy intenzivní péče.

K podání ve specifických případech (těhotenství, kojení, dysfunkce eliminačních orgánů atd.) lze vždy konzultovat klinického farmaceuta.

<u>Pacienti s mírnými – středně těžkými symptomy bez rizik. faktorů</u> ° <u>no O2 requirement/no evidence of pneumonia</u>	<u>Symptomatická terapie</u>
<u>Pacienti s mírnými – středně těžkými symptomy + s rizik. faktory</u> <u>no O2 requirement/no evidence of pneumonia + rizik. faktory</u>	<u>Symptomatická terapie + možno zvážit</u>
Itálie	Lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquin nebo chloroquin 5–7 dní
Francie	Zvážit lopinavir/ritonavir
Holandsko	Zvážit chloroquin 5 dní
Švýcarsko	–
Česká republika Rizikové faktory: Věk ≥ 65 let Komorbidita: ° diabetes mellitus ° arteriální hypertenze ° CHOPN ° ICHS (koronární ?) ° <u>těžká</u> orgánová dysfunkce: kardiální (SS), hepatální (cirhóza), renální (CKD)	<u>Zvážit podání:</u> 1. Volba: <u>hydroxychloroquin</u> nebo chloroquin 5–(7) dní 2. Volba: lopinavir/ritonavir 5–7 dní (pokud je hydroxychloroquin a chloroquin kontraindikován) <u>Dávkování:</u> Hydroxychloroquin (Plaquenil tbl): možnosti dávkování: ° 1. den 400 mg 2× denně, dále 200 mg 2× denně další 4 dny (dle klinického stavu) ° 1. den 600 mg 2× denně, dále 200 mg 3× denně další 4 dny (dle klinického stavu) Chloroquin (base): D1: 600 mg za 12 hodin 300 mg a dále D2-D5 300 mg 2× denně (po dovozu suroviny do ČR); Chloroquin base 300 mg = Chloroquin fosfát 500 mg Lopinavir/ritonavir (Kaletra tbl): 400/100 mg (tj. dvě 200/50 mg tablety) 2× denně

<u>Pacienti s těžkými symptomy s nebo bez rizik. faktorů</u> ≥ 1 of the following: ◦ Respiratory rate ≥ 30/min (adults); ≥40/min (children < 5) ◦ Blood oxygen saturation ≤ 93% ◦ PaO₂/FiO₂ ratio < 300 ◦ Lung infiltrates > 50 % of the lung field within 24-48 hours	<u>Symptomatická terapie + možno zvážit</u>
Itálie	Remdesivir + chloroquin nebo hydroxychloroquin 5–20 dní Pokud není remdesivir, podávat lopinavir/ritonavir + chloroquin
Francie	<u>Remdesivir</u>
Holandsko	1. Volba: Chloroquin: D1: 600 –300 mg D2-D5 300 MG 2× denně 2. Volba: Lopinavir/ritonavir 10–14 dní
Švýcarsko	1. Volba: Lopinavir/ritonavir 2. Volba: Atazanavir/ritonavir
Česká republika Rizikové faktory: Věk ≥ 65 let Komorbidita: ◦ diabetes mellitus ◦ arteriální hypertenze ◦ CHOPN ◦ ICHS (koronopatie ?) ◦ <u>těžká</u> orgánová dysfunkce: kardiální (SS), hepatální (cirhóza), renální (CKD) + ATB dle situace	<u>Zvážit podání:</u> 1. Remdesivir 2. Volba: hydroxychloroquin nebo chloroquin 5–(7) dní 3. Volba: lopinavir/ritonavir 10–14 dní (pokud je hydroxychloroquin a chloroquin kontraindikován); lze zvážit přidání ribavirinu 4. Volba: lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquin nebo chloroquin <u>Dávkování:</u> Hydroxychloroquin (Plaquenil tbl): možnosti dávkování: ◦ 1. den 400 mg 2× denně, dále 200 mg 2× denně další 4 dny (dle klinického stavu) ◦ 1. den 600 mg 2× denně, dále 200 mg 3× denně další 4 dny (dle klinického stavu) <i>pokračování na další straně</i>

	<i>pacienti s těžkými symptomy s nebo bez rizik. faktorů – pokračování z předchozí strany:</i> Chloroquin (base): D1: 600 mg za 12 hodin 300 mg a dále D2-D5 300 mg 2× denně (po dovozu suroviny do ČR); Chloroquin base 300 mg = Chloroquin fosfát 500 mg Lopinavir/ritonavir (Kaletra tbl): 400/100 mg (tj. dvě 200/50 mg tablety) 2× denně Ribavirin (COPEGUS tablety 200 mg) CAVE: funkce ledvin!!! • Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19 ◦ 4 000 mg p.o. úvodní dávka, následována 1 200 mg perorálně každých 8 hodin ◦ 2 400 mg perorálně úvodní dávka, následována 1 200 mg perorálně každých 8 hodin ◦ další možné režimy, přísně individuálně. • Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19 <u>u pacientů s renální insuficiencí:</u> ◦ GF: 30-50 ml/min: 2 400 perorálně úvodní dávka, následována 400 mg perorálně každých 8 hodin střídavě obden s 200 mg perorálně každých 8 hodin ◦ GF < 30 ml (intermitentní dialýza): 2 400 perorálně úvodní dávka, následována 200 mg perorálně každých 8 hodin
--	--

<u>Pacienti – kriticky nemocní</u> ▪ https://csim.cz/covid-19/ ▪ https://csim.cz/bfd_download/the-surviving-sepsis-campaign-guidelines-cesky-souhrn-doporuceni/ ≥ 1 of the following: ◦ Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ◦ Sepsis ◦ Altered consciousness ◦ Multi-organ failure	<u>Symptomatická terapie + možno zvážit</u>
Itálie	<u>Remdesivir</u> + chloroquin nebo hydroxychloroquin 5–20 dní Pokud není remdesivir, podávat lopinavir/ritonavir + chloroquin
Francie	1. Volba: Remdesivir 2. Volba: Lopinavir/ritonavir, případ od případu
Holandsko	<u>Remdesivir 10 dní + chloroquin 5 dní</u>
Švýcarsko	1. Volba: Remdesivir 10 dní 2. Volba: Lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquin, pokud je pacient < 65 let/nemá žádné komorbidity + Tocilizumab – inhibitor receptoru pro IL-6. Zdůvodnění dané silným zánětlivým obrazem, v případech MOF.
Česká republika Dle situace: + ATB + Kortikoidy + Tocilizumab – inhibitor receptoru pro IL-6, podání zdůvodněné silným zánětlivým obrazem, v případech MOF.	<u>Zvážit podání:</u> 1. Volba: remdesivir 2. Volba: hydroxychloroquin nebo chloroquin 5–(7) dní; déle? 3. Volba: lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquin nebo chloroquin 4. Volba: lopinavir/ritonavir 10–14 dní (pokud je hydroxychloroquin a chloroquin kontraindikován); lze zvážit přidání ribavirinu <i>pokračování na další straně</i>

	<i>pacienti kriticky nemocní – pokračování z předchozí strany:</i> Dávkování: Remdesivir: 200 mg i.v. nasycovací dávka, poté udržovací dávka 100mg/den od 2. do 10. dne Kritéria pro jaké pacienty lze žádat remdesivir: https://csim.cz/jak-ziskat-remdesivir/ Hydroxychloroquin (Plaquenil tbl): možnosti dávkování: ◦ 1. den 400 mg 2× denně, dále 200 mg 2× denně další 4 dny (dle klinického stavu) ◦ 1. den 600 mg 2× denně, dále 200 mg 3× denně další 4 dny (dle klinického stavu) Chloroquin (base): D1: 600 mg za 12 hodin 300 mg a dále D2-D5 300 mg 2× denně (po dovozu suroviny do ČR); Chloroquin base 300 mg = Chloroquin fosfát 500 mg Lopinavir/ritonavir (Kaletra tbl): 400/100 mg (tj. dvě 200/50 mg tablety) 2× denně 10–14 dní <i>pokračování na další straně</i>
--	--

	<i>pacienti kriticky nemocní – pokračování z předchozí strany:</i> Ribavirin (COPEGUS tablety 200 mg) CAVE: funkce ledvin!!! • Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19 ◦ 4 000 mg p.o. úvodní dávka, následována 1 200 mg perorálně každých 8 hodin ◦ 2 400 mg perorálně úvodní dávka, následována 1 200 mg perorálně každých 8 hodin ◦ další možné režimy, přísně individuálně. • Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19 u pacientů s renální insuficiencí: ◦ GF: 30-50 ml/min: 2 400 perorálně úvodní dávka, následována 400 mg perorálně každých 8 hodin střídavě obden s 200 mg perorálně každých 8 hodin ◦ GF < 30 ml (intermitentní dialýza): 2 400 perorálně úvodní dávka, následována 200 mg perorálně každých 8 hodin
--	--

Zdroje

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* Published Online First: 11 March 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018; 9. doi:10.1128/mBio.00221-18.
3. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine* 2017; 9:eaal3653.
4. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 2020; 11. doi:10.1038/s41467-019-13940-6.
5. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry* 2020; :jbc.AC120.013056.
6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* Published Online First: 4 February 2020. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
7. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019; 169:104541.
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2:69.
9. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:264–268.
10. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:4875–4884.
11. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, et al. Evaluation of Immunomodulators, Interferons and Known in Vitro SARS-CoV Inhibitors for Inhibition of SARS-CoV Replication in BALB/c Mice. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 2006; 17:275–284.
12. multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E019.
13. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *J Med Chem* 2006; 49:2845–2849.
14. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clin Infect Dis* Published Online First: 9 March 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237.

15. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Journal of Clinical Virology* 2004; 31:69–75.
16. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, Amari S, Nakano T, Cinatl J, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 318:719–725.
17. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252–256.
18. Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, To KKW, Zheng B-J, Li CPY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection* 2013; 67:606–616.
19. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904–1913.
20. Chen Jun, Ling Yun, Xi Xiuhong, Liu Ping, Li Feng, Li Tao, Shang Zhiyin, Wang Mei, Shen Yinzong, Lu Hongzhou. Efficacies of lopinavir/ritonavir and abidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis*. 2020; :E008–E008.
21. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 16 Mar2020).
22. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473–475.
23. Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]. (PMID: 32187464).