

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>

Pracovní skupina:

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.

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 sondou

- 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 sondou

- 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.

Azitromycin

Studie

Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949:

- Studie (nerandomizovaná, otevřená) prokázala, že hydroxychlorochin je účinný v terapi COVID-19 a že přidání azitromycinu do kombinace s hydroxychlorochinem má synergický efekt. 5. den terapie bylo ve skupině pacientů léčených kombinací hydroxychlorochin + azitromycin 100 %, ve skupině pacientů léčených monoterapií hydroxychlorochinem 50 % a v kontrolní skupině pouze 18,8 % pacientů s virologickou úzdavou.
- Komentář z portálu prolekare.cz (doporučujeme!):
 - <https://www.prolekare.cz/covid-19/antimalarika-hydroxychlorochin-a-chlorochin-jako-svetlo-nadeje-v-lecbe-infekce-covid-19-121674>
- Komentář ČOSKF:
 - ve srovnání s jinými léčivy má azitromycin méně dat
 - nejsou žádná data o použití azitromycinu v kombinaci s jiným léčivem než s hydroxychlorochinem
 - na individuální úrovni: použití azitromycinu je spojeno s rizikem prodloužení QT intervalu, a to zejm. při souběžném podávání dalších léčiv se stejným efektem (např. hydroxychlorochin,

u pacientů v intenzivní péči pak např. běžně používaný amiodaron či haloperidol ad.) – použití azitromycinu proto musí probíhat za kontroly EKG

- o na populační úrovni: plošné použití azitromycinu je spojeno s rizikem rozvoje rezistence patogenů
- o přikláníme se spíše k individualizovanému přístupu k použití azitromycinu, rozhodnutí o použití je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře po zvážení poměru riziko/benefit
- o odpověď na hydroxychlorochin může být podmíněna nejen mírou počáteční virové nálože, ale také genetickými faktory – při nedostatečné odpovědi na iniciační monoterapii hydroxychlorochinem proto může být racionální přidat azitromycin do kombinace i „dodatečně“ (tj. v pozdější fázi terapie)

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 léčivými: 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, pülání 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 sondou

Best et al. JAIDS 2011;58:385-91:

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.

Výrobce přípravku Kaletra (fi AbbVie):

Výrobce uvádí, že drcení tablety před smícháním s vodou může být spojeno jednak se shlukováním léčiva, jednak se ztrátami léčiva v důsledku ulpívání na kontaktních površích – konečným důsledkem pak může být významné snížení biologické dostupnosti léčiva.

Z uvedeného důvodu výrobce doporučuje následující způsob úpravy přípravku před podáním sondou:

- full intact tablets of the appropriate dose (eg, 2 x 200mg/50mg tablets for a 400mg/100mg dose) should be dissolved in a sufficient volume of drinking water (at least 10 mL per tablet; 2 tablets in at least 20 mL water) at room temperature until completely dissolved; no agitation or stirring is needed
- dissolution of the Kaletra/Aluvia tablets will take several hours (at least 4 hours)
- the suspension must be used within 24 hours of preparation
- following slow, full dissolution, the milky suspension should be carefully stirred or swirled, and then the entire volume of the resultant milky suspension may then be administered via a feeding tube as a whole dose (partial dosing less than that of the original tablet should not be attempted), a water rinse may be necessary to assure complete dosing

Výrobce uvádí, že data podporující uvedený postup vychází z interních experimentů. Zároveň však uvádí, že nejsou k dispozici farmakokinetické studie hodnotící expozici léčiva po podání sondou, ani studie hodnotící bioekvivalenci suspenze připravené z tablet a celých neporušených tablet.

- Komentář ČOSKF:
 - 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.
 - Důvody poklesu expozice léčivu o téměř 50 % po nadrcení tablety (viz závěry studie autorů Best et al.) mohou být různé. Shlukování částic ve vodě, nedostatečná solubilizace a ve výsledku snížená absorpce léčiva je pouze jedním z možných důvodů.
 - Shlukování částic ve vodě lze omezit postupem, který doporučuje výrobce. Dokud však nebudou k dispozici potřebné studie, nelze s jistotou říci, že tento postup zajistí standardní expozici léčivu.
 - Závěr: V případě potřeby lze podat sondou a zároveň zvážit navýšení dávky.

Studie

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 ČOSKF:
 - 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)

- o ve skupině pacientů léčených kombinací lopinavir/ritonavir bylo rovněž méně závažných komplikací (AKI, sek. infekce, potřeba neinvazivní nebo invazivní ventilace)
- o 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.

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 imunodeficiencie 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 System) 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 rozdrčena.

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 diskusi (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.

<p><u>Pacienti s mírnými – středně těžkými symptomy bez rizik. faktorů</u> ◦ <u>no O2 requirement/no evidence of pneumonia</u></p>	<p><u>Symptomatická terapie</u></p>
<p><u>Pacienti s mírnými – středně těžkými symptomy + s rizik. faktory</u> <u>no O2 requirement/no evidence of pneumonia + rizik. faktory</u></p>	<p><u>Symptomatická terapie + možno zvážit</u></p>
<p>Itálie</p>	<p>Lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquin nebo chloroquin 5–7 dní</p>
<p>Francie</p>	<p>Zvážit lopinavir/ritonavir</p>
<p>Holandsko</p>	<p>Zvážit chloroquin 5 dní</p>
<p>Švýcarsko</p>	<p>–</p>
<p>Česká republika</p> <p>Rizikové faktory:</p> <p>Věk ≥ 65 let</p> <p>Komorbidity:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ diabetes mellitus ◦ arteriální hypertenze ◦ CHOPN ◦ ICHS (koronaropatie ?) ◦ <u>těžká</u> orgánová dysfunkce: kardiální (SS), hepatální (cirhóza), renální (CKD) 	<p><u>Zvážit podání:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Volba: hydroxychloroquin nebo chloroquin 5–(7) dní 2. Volba: lopinavir/ritonavir 5–7 dní (pokud je hydroxychloroquin a chloroquin kontraindikován) <p><u>Informace k použití azitromycinu – viz str. 3.</u></p> <p>Dávkování:</p> <p>Hydroxychloroquin (Plaquenil tbl) – možnosti dávkování:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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) <p>Chloroquin (base):</p> <p>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</p> <p>Lopinavir/ritonavir (Kaletra tbl):</p> <p>400/100 mg (tj. dvě 200/50 mg tablety) 2× denně</p>

<p><u>Pacienti s těžkými symptomy s nebo bez rizik. faktorů</u> ≥ 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 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 	<p><u>Symptomatická terapie + možno zvážit</u></p>
Itálie	Remdesivir + chloroquin nebo hydroxychloroquin 5–20 dní Pokud není remdesivir, podávat lopinavir/ritonavir + chloroquin
Francie	<u>Remdesivir</u>
Holandsko	<ol style="list-style-type: none"> 1. Volba: Chloroquin: D1: 600 –300 mg D2-D5 300 MG 2× denně 2. Volba: Lopinavir/ritonavir 10–14 dní
Švýcarsko	<ol style="list-style-type: none"> 1. Volba: Lopinavir/ritonavir 2. Volba: Atazanavir/ritonavir
<p>Česká republika</p> <p>Rizikové faktory:</p> <p>Věk ≥ 65 let</p> <p>Komorbidity:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ diabetes mellitus ◦ arteriální hypertenze ◦ CHOPN ◦ ICHS (koronaropaie ?) ◦ <u>těžká</u> orgánová dysfunkce: kardiální (SS), hepatální (cirhóza), renální (CKD) <p>+ ATB dle situace</p>	<p><u>Zvážit podání:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Volba: 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 <p>Informace k použití azitromycinu – viz str. 3.</p> <p>Dávkování:</p> <p>Remdesivir: 200 mg i.v. nasycovací dávka, poté udržovací dávka 100mg/den od 2. do 10. dne; informace k získání remdesiviru: https://rdvcu.gilead.com/</p> <p><i>pokračování na další straně</i></p>

	<p><i>pacienti s těžkými symptomy s nebo bez rizik. faktorů – pokračování z předchozí strany:</i></p> <p>Hydroxychloroquin (Plaquenil tbl) – možnosti dávkování:</p> <ul style="list-style-type: none">◦ 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) <p>Chloroquin (base):</p> <p>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</p> <p>Lopinavir/ritonavir (Kaletra tbl):</p> <p>400/100 mg (tj. dvě 200/50 mg tablety) 2× denně</p> <p>Ribavirin (COPEGUS tablety 200 mg) CAVE: funkce ledvin!!!</p> <ul style="list-style-type: none">• Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19<ul style="list-style-type: none">◦ 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><ul style="list-style-type: none">◦ 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
--	---

<p><u>Pacienti – kriticky nemocní</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ https://csim.cz/covid-19/ ▪ https://csim.cz/bfd_download/the-surviving-sepsis-campaign-guidelines-cesky-souhrn-doporuceni/ <p>≥ 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ◦ Sepsis ◦ Altered consciousness ◦ Multi-organ failure 	<p><u>Symptomatická terapie + možno zvážit</u></p>
Itálie	<p><u>Remdesivir</u> + chloroquin nebo hydroxychloroquin 5–20 dní Pokud není remdesivir, podávat lopinavir/ritonavir + chloroquin</p>
Francie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Volba: Remdesivir 2. Volba: Lopinavir/ritonavir, případ od případu
Holandsko	<p><u>Remdesivir 10 dní</u> + chloroquin 5 dní</p>
Švýcarsko	<ol style="list-style-type: none"> 1. Volba: Remdesivir 10 dní 2. Volba: Lopinavir/ritonavir + hydroxychloroquin, pokud je pacient < 65 let/nemá žádné komorbidity <p>+ Tocilizumab – inhibitor receptoru pro IL-6. Zdůvodnění dané silným zánětlivým obrazem, v případech MOF.</p>
<p>Česká republika</p> <p>Dle situace:</p> <p>+ ATB</p> <p>+ Kortikoidy</p> <p>+ Tocilizumab – inhibitor receptoru pro IL-6, podání zdůvodněné silným zánětlivým obrazem, v případech MOF.</p>	<p><u>Zvážit podání:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p><i>Informace k použití azitromycinu – viz str. 3.</i></p> <p><i>pokračování na další straně</i></p>

	<p><i>pacienti kriticky nemocní – pokračování z předchozí strany:</i></p> <p>Dávkování:</p> <p>Remdesivir: 200 mg i.v. nasycovací dávka, poté udržovací dávka 100mg/den od 2. do 10. dne; informace k získání remdesiviru: https://rdvco.gilead.com/</p> <p>Hydroxychloroquin (Plaquenil tbl) – možnosti dávkování:</p> <ul style="list-style-type: none">◦ 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) <p>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</p> <p>Lopinavir/ritonavir (Kaletra tbl): 400/100 mg (tj. dvě 200/50 mg tablety) 2× denně 10–14 dní</p> <p>Ribavirin (COPEGUS tablety 200 mg) CAVE: funkce ledvin!!!</p> <ul style="list-style-type: none">• Dávkování ze studií v souvislosti s COVID 19<ul style="list-style-type: none">◦ 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:<ul style="list-style-type: none">◦ 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 SARSCov 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.
14. 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).
24. Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents – In Press* 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
25. Arabi YM et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr;81:184-190. (PMID: 32040667).
26. Arabi YM et al. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020 Feb;46(2):315-328. (PMID 30690213).
27. Kaletra/Aluvia tablet, AbbVie. Data on file, M13-979.