



FARMAKOTERAPIE COVID-19

Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP

Pracovní skupina:

PharmDr. Jana Gregorová, Ph.D.

Odd. klinické farmacie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

E-mail: jana.gregorova@bulovka.cz

PharmDr. Alena Linhartová

Odd. klinické farmacie, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

E-mail: alena.linhartova@ftn.cz

PharmDr. Irena Murínová

Odd. klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

E-mail: irena.murinova@uvn.cz

Národní doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu COVID-19 jsou vypracovány a aktualizovány Společností infekčního lékařství (SIL) – poslední verze: Štefan M, Chrdle A, Husa P, Beneš J, Dlouhý P. Covid-19: diagnostika a léčba (velký doporučený postup). Publikováno: 22. 9. 2021. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/zprava21-49.htm>.

Česká odborná společnost klinické farmacie (ČOSKF) se ve svém dokumentu zaměřuje na vybrané oblasti farmakoterapie COVID-19. Cílem je doplnit nebo okomentovat důležité informace pro racionální a bezpečné podávání léčiv v indikaci COVID-19, a to zejm. v některých specifických situacích a zejm. u hospitalizovaných dospělých pacientů.



OBSAH

REMDESIVIR	3
BARICITINIB	9
TOCILIZUMAB	12
SARILUMAB	14
MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY	16
KORTIKOSTEROIDY	17
HEPARINOVÁ ANTIKOAGULANCIA	18



REMDESIVIR

Renální insuficience, náhrada funkce ledvin (RRT)

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s renální insuficiencí nebyla farmakokinetika remdesiviru studována,
- pacientům s eGFR \geq 30 ml/min byl remdesivir podáván bez úpravy dávkování,
- pacientům s eGFR $<$ 30 ml/min není remdesivir doporučeno podávat.

Nicméně, procento pacientů s těžší renální insuficiencí (akutní či chronickou) je nezanedbatelné.

V terénu renální insuficience lze očekávat kumulaci látek s významnou renální složkou eliminace, a to hlavního defosforylovaného metabolitu remdesiviru (GS-441524) a také pomocné látky sulfobutyléter-beta-cyklodextrinu, resp. sulfobutoxybetadexu (SBECD).

Důsledky kumulace metabolitu **GS-441524** nejsou známy. Recentní malá retrospektivní hodnocení naznačují, že podání remdesiviru je bezpečné i u pacientů s GFR $<$ 30 ml/min – podání remdesiviru u nich nevedlo ke zvýšení sérové koncentrace kreatininu, ani k těžké hepatotoxicitě. Pokud jde o pacienty na intermitentní hemodialýze (IHD), farmakokinetika remdesiviru a jeho metabolitu GS-441524 byla řešena v rámci kazuistických sdělení. Ta ukazují, že plazmatické koncentrace jak remdesiviru, tak metabolitu GS-441524 mohou být zvýšené, nedochází však k jejich významné kumulaci.

Rozebereme-li, metabolit GS-441524, který má malou molekulu (molekulová hmotnost 292,26 g/mol) a minimální vazbu na bílkoviny (cca 2 %), je dialýzou účinně odstraňován. Během 3- až 5-hodinové IHD s průtokem krve [QB] 200-250 ml/min stoupá clearance kreatininu na 140-170 ml/min. V interdialyzačním období pak opět klesá a blíží se nule. Při třech 4-hodinových IHD týdně tak průměrná clearance kreatininu v týdnu činí cca 10 ml/min. Lze proto předpokládat, že i u pacientů s renální insuficiencí s clearance kreatininu alespoň 10 ml/min, event. u pacientů na jakékoliv náhradě funkce ledvin, která zajistí clearance kreatininu alespoň 10 ml/min (viz tabulka), je krátkodobé podávání remdesiviru v doporučeném dávkování (1. den 1 x 200 mg, dále 1 x 100 mg, celkem 5 dnů) možné.

U pacientů na IHD je nutné vhodně časovat podání léčiva s ohledem na provedení IHD – IHD by měla být zahájena nejdříve za 3-4 h po podání remdesiviru, aby mohla proběhnout potřebná distribuce remdesiviru do tkání a intracelulárně). Obecně tedy lze doporučit podání remdesiviru po provedení IHD.

Pokud jde o **cyklodextriny**, pak zejm. přirozeně se vyskytující cyklodextriny jsou spojovány s toxickým působením – nejčastěji s nefrotoxitou, nicméně také s hepatotoxicitou a poškozením dalších orgánů. SBECD je synteticky modifikovaný cyklodextrin, který je ionizovaný, bez dispozice k reabsorpci a intracelulární koncentraci v renálních tubulech – tudíž teoreticky s nižším nefrotoxickým potenciálem. V rámci preklinických zkoušek byly popsány na dávce závislé, většinou reverzibilní histologické změny bez dopadu na funkci ledvin. Na základě klinických studií provedených s injekčním přípravkem obsahujícím vorikonazol se zdá, že podání přípravku s SBECD není rizikovým faktorem pro zhoršení renálních funkcí u pacientů s preexistující renální insuficiencí (pozn. injekční přípravek s vorikonazolem obsahuje srovnatelné množství SBECD jako přípravek s remdesivirem).

Intermitentní hemodialýza s běžnými parametry (high-fluxová membrána, Q_b 250 ml/min) a zřejmě ani kontinuální hemodialýza (Q_d 2000 ml/h) nejsou schopny odstraňovat SBECD zdaleka tak účinně

jako zdravé ledviny. Efektivní by však mohly být jiné kontinuální metody, konkrétně hemofiltrace nebo hemodiafiltrace (v závislosti na výši Q_{UF}).

Tabulka: Clearance kreatininu u pacientů s renální insuficiencí a na náhradě funkce ledvin

Parametry renální insuficience, parametry metod náhrady funkce ledvin	Odpovídající clearance kreatininu
GFR < 30 ml/min	< 30 ml/min
Intermitentní hemodialýza (Q_B 200-250 ml/min, délka 4 h, frekvence 3x týdně)	v průběhu IHD: 140-170 ml/min, v interdialyzačním období: 0 ml/min, tj. v týdnu průměrně cca 10 ml/min
Peritoneální dialýza	cca 10 ml/min
Kontinuální hemodialýza (Q_D 2000 ml/h)	cca 30 ml/min

Výsledky malých studií a kazuistik, které sledovaly bezpečnost podávání remdesiviru u pacientů s renální insuficiencí (eGFR < 30 ml/min), neukazují na zvýšené riziko renálního selhání a dalších nežádoucích účinků oproti pacientům s eGFR \geq 30 ml/min.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) nyní přehodnocuje nahlášené případy poškození ledvin u pacientů s onemocněním COVID-19 léčených remdesivirem s cílem posoudit, zda mezi poškozením ledvin a podáváním remdesiviru byl příčinný vztah.

Při rozhodování, zda u konkrétního pacienta s renální insuficiencí remdesivir podat či nikoliv, je třeba individuálně posoudit poměr risk/benefit. Je nutno vzít v úvahu závěry a sílu evidencí ze studií zkoumajících přínos remdesiviru, dostupnost terapeutických alternativ, délku terapie (zde rel. krátká – 5 dnů), souběžné podávání jiných injekčních přípravků se SBECD (např. Vfend), tíži renální insuficience (anurická ledvina je před působením SBECD rel. chráněna).

Zdroje:

- 1) Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Jan 20;65(2):e02290-20.
- 2) Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Moses Lamech T, Nithya G, Sastry BVRH, Vathsalyan P, Dhanapriya J, Sakthirajan DR. Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 18. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.003. Epub ahead of print.
- 3) Hafner V, Czock D, Burhenne J, et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2596–2602.
- 4) Kiser TH, Fish DN, Aquilante CL, et al. Evaluation of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2015; 19: 32.
- 5) Lê MP, Le Hingrat Q, Jaquet P, Wicky PH, Bunel V, Massias L, Visseaux B, Messika J, Descamps D, Mal H, Timsit JF, Peytavin G. Removal of Remdesivir's Metabolite GS-441524 by Hemodialysis in a Double Lung Transplant Recipient with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Oct 20;64(11):e01521-20.
- 6) Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci* 2010; 99: 3291–3301.
- 7) Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, Lew AK, Hazra A, Sherer R, Mullane KM. Remdesivir Use in the Setting of Severe Renal Impairment: A Theoretical Concern or Real Risk? *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e3990-e3995.
- 8) Remdesivir: Drug information. UpToDate. Navštíveno 31. 1. 2021.



- 9) Sörgel F, Malin JJ, Hagmann H, Kinzig M, Bilal M, Eichenauer DA, Scherf-Clavel O, Simonis A, El Tabei L, Fuhr U, Rybniker J. Pharmacokinetics of remdesivir in a COVID-19 patient with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. J Antimicrob Chemother. 2020 Nov 30:dkaa500. doi: 10.1093/jac/dkaa500. Epub ahead of print.
- 10) Veklury (remdesivir) – zahájení hodnocení možného rizika poškození ledvin. Publikováno: 2. 10. 2021. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/veklury-remdesivir-zahajeni-hodnoceni-mozneho-rizika>.
- 11) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 12) Turner RB, Martello JL, Malhotra A. Worsening renal function in patients with baseline renal impairment treated with intravenous voriconazole: A systematic review. Int J Antimicrob Agents 2015; 46: 362–366.
- 13) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.

Hepatální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika remdesiviru studována,
- u pacientů s poruchou funkce jater lze remdesivir použít pouze v případě, že potenciální přínos převáží riziko; není známo, zda je potřeba upravit dávkování.

S ohledem na případy **elevace aminotransferázy** reportované v rámci klinických hodnocení provedených s remdesivirem:

- podávání remdesiviru nemá být zahájeno při elevaci ALT nad pětinasobek horní hranice normy,
- podávání remdesiviru je třeba přerušit při vzestupu ALT nad pětinasobek horní hranice normy (při poklesu ALT pod pětinasobek horní hranice normy lze v terapii opět pokračovat) nebo pokud je zvýšená koncentrace ALT doprovázena příznaky zánětu jater či elevací konjugovaného bilirubinu, ALP nebo INR.

Podle jiných zdrojů (americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv – FDA, databáze UpToDate či Livertox) je doporučeno přerušit podávání remdesiviru až při vzestupu hodnoty ALT nad desetinasobek horní hranice normy.

Zvýšení hodnoty aminotransferázy při terapii remdesivirem není neobvyklé – může se jednat o přímé toxické působení léčiva navozené inhibicí mitochondriální RNA polymerázy. Idiosynkratická reakce spojená s podáním remdesiviru nebyla dosud jasně prokázána.

Vzestup jaterních testů může mít rovněž nelékové příčiny. Samotný virus SARS-CoV-2 může infikovat játra – související poškození jater však bývá pouze mírné. Vliv na elevaci jaterních testů pak může mít i případný septický stav pacienta atd.

Zdroje:

- 1) Remdesivir: Drug information. UpToDate. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 2) Remdesivir. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [navštíveno 31. 1. 2021]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564049/>.
- 3) Veklury: Highlights of Prescribing Information. Publikováno: 22. 10. 2020. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
- 4) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.



Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO)

Remdesivir lze podat pacientům na ECMO jen v rámci dokončení terapie, která byla započata před progresí onemocnění do tíže vyžadující ECMO. Jedná se tedy o výjimečné případy.

U pacientů na ECMO nebyla farmakokinetika remdesiviru studována.

Při hodnocení možných změn farmakokinetiky je třeba vzít v úvahu následující skutečnosti:

- remdesivir je lipofilní léčivo (logP v závislosti na zdroji 2,01, resp. 2,2),
- vazba na bílkoviny – remdesivir (proléčivo) 88 %, hlavní metabolit GS-441524 pouze cca 2 %,
- plazmatický poločas – remdesivir cca 1 h (tj. krátký), GS-441524 25,3 h (tj. podstatně delší), farmakodynamicky aktivní trifosforylovaný metabolit GS-443902 43,4 h,
- C_{max} v rovnovážném stavu – remdesivir 2,23 mg/l, GS-441524 0,14 mg/l,
- distribuční objem – údaje nejsou známy, lze však předpokládat velký distribuční objem (viz lipofilní charakter léčiva, distribuce do intracelulárního prostoru), k odhadu lze použít vzorec $Vd = D / cp$ (Vd = distribuční objem, D = dávka, cp = plazmatická koncentrace),
- plazmatická clearance – remdesivir 1171 ml/min.

Shrneme-li:

- remdesivir disponuje vlastnostmi, které byly identifikovány jako rizikové z hlediska možné sekvestrace léčiva v mimotělním okruhu (lipofilita, vyšší vazba na bílkoviny) – nelze proto vyloučit potřebu podávat vyšší dávky,
- nicméně, skutečná změna distribučního objemu remdesiviru u pacientů na ECMO není známa,
- s ohledem na velmi krátký plazmatický poločas a rychlou plazmatickou clearance remdesiviru, které vypovídají o rychlé distribuci do tkání a intracelulárně, se do doby, než budou provedeny odpovídající studie, přikláníme k podávání remdesiviru ve standardním dávkování.

Zdroje:

- 1) Remdesivir. DrugBank. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14761>. Navštíveno: 30. 9. 2020.
- 2) Veklury: EPAR – Public assessment report. Publikováno: 25. 6. 2020. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Těhotenství

Výrobce uvádí, že:

- údaje o použití remdesiviru u těhotných žen jsou omezené (nízký počet žen v programu Compassionate Use),
- studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné,
- remdesivir lze v těhotenství použít pouze tehdy, když tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy.

V rámci programu Compassionate Use byl remdesivir zatím podáván pouze 67 těhotným ženám, a to ve standardním dávkování. 12 žen užívalo remdesivir v období do 24. týdne těhotenství, 44 žen v 24.-32. týdnu těhotenství, 11 žen v období od 32. týdne těhotenství dále. Nežádoucí účinky byly obdobné jako u netěhotných žen. Kvůli výskytu nežádoucích účinků byla terapie přerušena u 10 % těhotných žen (nejčastěji z důvodu elevace hodnot jaterních testů).



Těhotenství je podle Centers for Disease Control and Prevention považováno za vysoce rizikový zdravotní stav. Riziko závažného onemocnění vyvolaného infekcí COVID-19 je u těhotných pacientek zvýšeno. Pokud je potřeba, použití remdesiviru by nemělo být těhotným ženám odepřeno.

Zdroje:

- 1) Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier AY, Sen P, Blackburn BG, Kojic EM, Hirshberg A, Suarez JF, Sobieszczyk ME, Marks KM, Mazur S, Big C, Manuel O, Morlin G, Rose SJ, Naqvi M, Goldfarb IT, DeZure A, Telep L, Tan SK, Zhao Y, Hahambis T, Hindman J, Chokkalingam AP, Carter C, Das M, Osinusi AO, Brainard DM, Varughese TA, Kovalenko O, Sims MD, Desai S, Swamy G, Sheffield JS, Zash R, Short WR. Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women with Severe Covid-19. Clin Infect Dis. 2020 Oct 8:ciaa1466. doi: 10.1093/cid/ciaa1466. Epub ahead of print.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for Inpatient Obstetric Healthcare Settings. Aktualizováno: 1. 12. 2020. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>.
- 3) National Institute of Health. COVID-19 and Special Populations. Aktualizováno: 9. 10. 2020. Dostupné z: https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_44.pdf.
- 4) Remdesivir: Drug information. UpToDate. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 5) Veklury: Highlights of Prescribing Information. Publikováno: 22. 10. 2020. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
- 6) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.

Komedikace s potenciálem k lékovým interakcím

Klinické studie lékových interakcí remdesiviru nebyly provedeny.

Ovlivnění remdesiviru jinými léčivy:

In vitro je **remdesivir substrátem** řady metabolizujících enzymů a transportních proteinů (plazmatické a tkáňové esterázy, CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C8, P-glykoprotein, OATP 1B1). Jejich silné inhibitory mohou expozici remdesiviru zvyšovat, silné induktory snižovat. Klinický význam interakcí nebyl ověřen. Vyšší riziko lze teoreticky očekávat při podávání s induktory CYP 450 – jejich efekt bývá nespecifický, tj. obvykle postihuje více různých izoform CYP 450 (ale také transportérů), a proto může být spojen s výraznějším kumulativním ovlivněním koncentrace substrátu. Nicméně, metabolismus remdesiviru je pravděpodobně zprostředkován převážně hydrolázami, nikoliv enzymy CYP 450. S ohledem na vysoký extrakční koeficient remdesiviru je jeho jaterní clearance limitována průtokem krve játry, nikoliv aktivitou metabolizujících enzymů. Toto i krátký plazmatický poločas remdesiviru zřejmě předznamenává obecně nízké riziko ovlivnění koncentrace remdesiviru interakcemi s jinými léčivy.

V rámci kazuistického sdělení byl reportován případ akutní hepatotoxicity po nasazení amiodaronu pacientovi léčenému remdesivirem – vzestup hodnot AST a ALT na více než dvacetinásobek horní hranice normy, ALP, GMT a bilirubinu na více než dvoj- až šestinásobek horní hranice normy. Po vysazení remdesiviru došlo k rychlému poklesu hodnot. Podle autorů sdělení se na pozorované elevaci jaterních testů mohla spolupodílet farmakokinetická interakce mezi oběma léčivy (mechanismus: inhibice P-glykoproteinu amiodaronem, tj. inhibice efluxu remdesiviru z hepatocytu do žluči a v konečném důsledku vzestup hepatocelulární koncentrace remdesiviru nad práh pro hepatotoxické působení).



Ovlivnění jiných léčiv remdesivirem:

In vitro je remdesivir inhibítorem CYP 3A4, OATP 1B1 a OATP 1B3 a může tak zvyšovat expozici jejich substrátům. Klinický význam interakcí nebyl ověřen. Lze doporučit, aby substráty uvedených enzymů/proteinů byly podávány s odstupem alespoň 2 h po podání remdesiviru.

In vitro je remdesivir induktorem CYP 1A2 a potenciálně i CYP 3A4 a může tak snižovat expozici jejich substrátům. Klinický význam interakcí nebyl ověřen.

Interakce remdesiviru a dexametazonu:

Dexametazon, který je běžnou součástí lékových režimů pacientů léčených remdesivirem, je substrátem CYP 3A4 a zároveň induktorem CYP 3A4 a P-glykoproteinu. Klinický význam interakce remdesiviru s dexametazonem je málo pravděpodobný (příčiny jsou podrobněji rozebrány výše).

Zdroje:

- 1) Leegwater E, Strik A, Wilms EB, Bosma LBE, Burger DM, Ottens TH, van Nieuwkoop C. Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. Clin Infect Dis. 2020 Jun 28:ciaa883. Epub ahead of print.
- 2) Veklury: Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 31. 1. 2021.
- 3) Yang K. What Do We Know About Remdesivir Drug Interactions? Clin Transl Sci. 2020 Sep;13(5):842-844.

BARICITINIB

Baricitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusových kináz 1 a 2 (JAK1 a JAK2). Tyto tyrozinkinázy jsou navázány na intracelulární podjednotky receptorů pro cytokiny – po vazbě ligandu na receptor zprostředkovávají fosforylaci (aktivaci) transkripčního faktoru STAT (signal transducer and activator of transcription protein). Výsledkem aktivity intracelulární signální dráhy JAK/STAT je tedy přenos signálu z buněčného povrchu do jádra a následně ovlivnění exprese určitých genů.

Poznámka:

- podání **baricitinibu** vedlo k na dávce závislé inhibici fosforylace STAT3 indukované **IL-6**,
- **tocilizumab** je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro **IL-6**, která blokuje účinky tohoto cytokinu,
- zaměnitelnost **baricitinibu a tocilizumabu** v terapii COVID-19 vychází z farmakodynamických vlastností obou léčiv, což reflektují i aktuální doporučení pro postup u pacientů na oxygenoterapii nebo neinvazivní ventilaci.

Dalším mechanismem působení baricitinibu, který se uplatňuje u onemocnění COVID-19, je inhibice endocytózy viru.

Podání sondou

Přípravek Olumiant tbl flm obsahuje baricitinib ve formě filmem potažených tablet.

Výrobce se k možnosti podat přípravek sondou nevyjadřuje.

FDA uvádí následující postup při podání gastrostomií a nazogastrickou sondou:

- umístěte tabletu do vhodné nádoby,
- přidejte do nádoby vodu pokojové teploty, a to 15 ml při podání gastrostomií a 30 ml při podání nazogastrickou sondou,
- krouživými pohyby míchejte do vzniku suspenze (vzniklá suspenze nesmí obsahovat žádné velké částice, které by bránily průchodu suspenze ústím injekční stříkačky nebo sondou),
- vzniklou suspenzi natáhněte do stříkačky a ihned podejte sondou,
- poté přidejte do nádoby znovu 15 ml vody pokojové teploty, promíchejte, natáhněte do stříkačky a podejte sondou.

Za účelem usnadnění dispergace lze tablety nejprve rozdrtit.

Zdroje:

- 1) Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 21. 11. 2021.
- 2) Saber-Ayad M, Hammoudeh S, Abu-Gharbieh E, Hamoudi R, Tarazi H, Al-Tel TH, Hamid Q. Current Status of Baricitinib as a Repurposed Therapy for COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jul 15;14(7):680. doi: 10.3390/ph14070680.
- 3) US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Aktualizováno: říjen 2021.



Renální insuficience

Baricitinib je eliminován především ledvinami (jako parentní látka 69 %, celkově 75 %), a to glomerulární filtrací a aktivní sekrecí pomocí OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K. Dle studie Shi et al. činí renální clearance baricitinibu u zdravých dobrovolníků 200 ml/min.

Přípravek Olumiant tbl flm je registrován pro použití u pacientů s revmatoidní artritidou a atopickou dermatitidou.

Výrobce uvádí, že:

- pacientům s clearance kreatininu 30-60 ml/min je doporučeno snížit dávkování na 1 x 2 mg,
- pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min není baricitinib doporučeno podávat.

FDA pro použití tohoto přípravku u pacientů s COVID-19 uvádí, že:

- dospělým pacientům s eGFR 30-60 ml/min/1,73 m² je doporučeno snížit dávkování na 1 x 2 mg,
- dospělým pacientům s eGFR 15-30 ml/min/1,73 m² je doporučeno snížit dávkování na 1 x 1 mg,
- dospělým pacientům s clearance kreatininu < 15 ml/min není baricitinib doporučeno podávat.

Při hodnocení **dialyzovatelnosti** baricitinibu je třeba zohlednit tyto jeho vlastnosti:

- velikost molekuly – 371,42 Da,
- vazba na bílkoviny – 50 %,
- distribuční objem – 76 l.

Expertní názor ČOSKF:

U dialyzovaných pacientů je třeba postupovat individuálně.

Zdroje:

- 1) Baricitinib. DrugBank. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11817>. Navštíveno: 15. 12. 2021.
- 2) Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 21. 11. 2021.
- 3) US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Aktualizováno: říjen 2021.

Snížení počtu neutrofilů a lymfocytů

Přípravek Olumiant tbl flm je registrován pro použití u pacientů s revmatoidní artritidou a atopickou dermatitidou.

Výrobce uvádí, že:

- pacientům s abs. počtem neutrofilů < 1 x 10⁹/l nebo s abs. počtem lymfocytů < 0,5 x 10⁹/l by neměl být baricitinib podáván.

FDA pro použití tohoto přípravku u pacientů s COVID-19 uvádí, že:

- pacientům s abs. počtem neutrofilů < 0,5 x 10⁹/l nebo s abs. počtem lymfocytů < 0,2 x 10⁹/l by neměl být baricitinib podáván.



Zdroje:

- 1) Olumiant. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 21. 11. 2021.
- 2) US Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers emergency use authorization (EUA) of baricitinib. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Aktualizováno: říjen 2021.

TOCILIZUMAB

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6, která blokuje účinky tohoto cytokinu.

V případě nedostupnosti tocilizumabu se nabízejí dvě alternativy:

- baricitinib – perorální léčivo (viz výše),
- sarilumab – parenterální léčivo (viz níže).

Dávkování a způsob podání

Podat 8 mg/kg tělesné hmotnosti i.v. (max. dávka: 800 mg), jednorázově.

Rekonstituovat ve 100 ml FR.

K promíchání roztoku jemně obrátit infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Podat i.v. infuzí min. 60 min.

Při další progresi klinického stavu zvážit podání 2. dávky min. 8 hod. od podání 1. dávky.

V ČR jsou aktuálně k dispozici tyto lékové formy léčivého přípravku:

- RoActemra 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok – určeno pro **i.v. podání**,
- RoActemra 162 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce či v předplněném peru – určeno pro **s.c. podání**.

S ohledem na opožděné dosažení c_{max} po s.c. podání tocilizumabu (t_{max} 2,8 dne), nelze v indikaci COVID-19 použít s.c. aplikační cestu.

Dle výrobce není v indikaci COVID-19 doporučeno použít s.c. lékové formy tocilizumabu pro přípravu i.v. infuze.

Renální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování,
- mírné renální poškození (clearance kreatininu 50-79 ml/min dle Cockcroft-Gault) neovlivňovalo farmakokinetiku tocilizumabu,
- u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku studováno.

Databáze UpToDate uvádí, že:

- GFR > 30 ml/min: podávat ve standardním dávkování,
- GFR < 30 ml/min: podávání nebylo studováno.

Expertní názor ČOSKF:

- s ohledem na molekulovou hmotnost (148 kDa) je nepravděpodobné, že by byl tocilizumab eliminován renální cestou ve významné míře.



Hepatální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání tocilizumabu studováno.

Expertní názor ČOSKF:

- u pacientů s poruchou funkce jater je třeba postupovat individuálně.

Těhotenství

Limitovaná data – podání tč. není doporučeno.

Zdroje:

- 1) Tocilizumab: Drug information. UpToDate. Topic 10208. Version 273.0. Navštíveno: 7. 12. 2021.
- 2) Roactemra. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z. Navštíveno: 7. 12. 2021.
- 3) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Navštíveno: 7. 12. 2021.

SARILUMAB

Sarilumab je lidská monoklonální protilátka, která se selektivně váže na receptor pro IL-6 a blokuje účinky tohoto cytokinu.

Na rozdíl od tocilizumabu, sarilumab není uveden v doporučeném postupu SIL mezi léčivými určenými k terapii pacientů s COVID-19. Nicméně, s ohledem na v současné době problematickou dostupnost tocilizumabu, podobnou farmakodynamiku obou léčiv i závěry studie REMAP-CAP lze použití sarilumabu zvážit.

Dávkování a způsob podání

V ČR jsou aktuálně k dispozici tyto lékové formy léčivého přípravku, určené pro **s.c. podání**:

- KEVZARA 200 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce či v předplněném peru.

S ohledem na opožděné dosažení c_{max} po s.c. podání sarilumabu (t_{max} 2-4 dny), nelze v indikaci COVID-19 použít s.c. aplikační cestu.

Nicméně, na základě studie REMAP-CAP lze v indikaci COVID-19 využít s.c. lékové formy sarilumabu pro přípravu i.v. roztoku a to takto: 400 mg sarilumabu rekonstituovat ve 100 ml FR a podat i.v. infuzí min. 60 min.

Renální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování,
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku studováno.

Databáze UpToDate uvádí, že:

- GFR > 30 ml/min: podávat ve standardním dávkování,
- GFR < 30 ml/min: podávání nebylo studováno.

Hepatální insuficience

Výrobce uvádí, že:

- u pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání tocilizumabu studováno.

Expertní názor ČOSKF:

- u pacientů s poruchou funkce jater je třeba postupovat individuálně.

CAVE, zahájení léčby přípravkem Kevzara se nedoporučuje u pacientů:

- s abs. počtem neutrofilů < $2 \times 10^9/l$,
- s počtem trombocytů < $150 \times 10^3/\mu l$.



Zdroje:

- 1) The REMAP-CAP Investigators, Derde LPG. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.18.21259133>. Dostupné z: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v2>.
- 2) Sarilumab. Drug information. UpToDate. Topic 113315. Version 96.0. Navštíveno: 7. 12. 2021.
- 3) Kevzara. Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kevzara-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 6. 12. 2021.
- 4) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Dostupné z: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Navštíveno: 7. 12. 2021.



MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY

Bamlanivimab

Etesevimab

Casirivimab

Imdevimab

Regdanvimab

Použití viz Mezioborové stanovisko k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpoziční profylaxi COVIDu-19. Aktualizováno 29. 11. 2021. Dostupné z:

<https://www.infekce.cz/Covid2019/MezioboroveMAB1121.pdf>.



KORTIKOSTEROIDY

Ve studii RECOVERY byl použit dexametazon v relativně nízkém dávkování 6 mg každých 24 hodin po dobu 10 dní, kortikoid byl podáván perorálně nebo intravenózně. Nicméně, rozhodnutí o podání kortikoidu musí vždy respektovat stav a komorbidity konkrétního pacienta. Protože stále chybí jednoznačná data a doporučení, je třeba sledovat aktuální názory odborníků – viz např. dokument autorů Balík et al. (Česká společnost intenzivní medicíny, 2020).

Dexametazon má významný protizánětlivý efekt, přitom postrádá efekt mineralokortikoidní. Jeho plazmatický poločas je krátký (cca 4 h), ale poločas biologického účinku je dlouhý (až 36 h). V ČR je doporučována dávka 8 mg – praktickým důvodem k této dávce je síla přípravku registrovaného pro parenterální podání (Dexamed inj), který obsahuje 8 mg dexametazonu.

Přípravek registrovaný pro perorální podání (Fortecortin tbl) obsahuje 4 mg dexametazonu – dexametazon se po perorálním podání rychle a téměř úplně vstřebává v žaludku a tenkém střevě. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu by neměla být terapie prodlužována na více než 10 dní a postupné vysazování často nemá opodstatnění.

Dávka 6–8 mg je považována za nízkou, nicméně ve vztahu k navození enzymové indukce je tato dávka dostatečná. Tzn., že dexametazon může v tomto dávkování ovlivnit plazmatické koncentrace a efekty některých souběžně podávaných léčiv (např. midazolamu, quetiapinu, alprazolamu, imunosupresiv). V těchto případech lze použít z důvodu minimalizace dopadu lékových interakcí ekvivalentní dávku jiného kortikoidu: metylprednizolon 40 mg i.v. (Solu-Medrol inj), metylprednizolon 32 mg p.o. (Medrol tbl), prednizon 50 mg p.o. (Prednison tbl), hydrokortizon 200 mg i.v. (Hydrocortison VUAB inj).

Systémové kortikosteroidy jsou dle FDA řazeny do kategorie C, pokud jsou podávány v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství. V prvním trimestru byl nalezen sice malý, ale významný vztah mezi systémovým užíváním kortikosteroidů a výskytem rozštěpů, absolutní riziko je však malé. V těhotenství je lépe preferovat nefluorované kortikosteroidy, jako jsou prednizon a metylprednizolon, protože jsou efektivněji metabolizovány placentárními enzymy.

Zdroje:

- 5) Balík M, Votruba J, Matějovič M, Suk P, Šrámek V. Použití kortikosteroidů u COVID-19. Publikováno: 5. 10. 2020. Dostupné z: https://csim.cz/wp-content/uploads/Kortikosteroidy-u-Covid-19_5.10.2020.pdf.
- 6) Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. Hum Reprod Update. 2016 Mar-Apr;22(2):240-59.
- 7) RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17;NEJMoa2021436.
- 8) Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. Clin Dermatol. 2016 May-Jun;34(3):401-9.



HEPARINOVÁ ANTIKOAGULANCIA

Dávkování

Přístup k dávkování se stále vyvíjí. Zdá se, že s používáním specifické (zejm. protizánětlivé) farmakoterapie se snižuje počet trombotických komplikací COVID-19. Studie publikované v roce 2021, které zařadily pacienty léčené účinnou terapií (např. kortikosteroidy), podporují profylaktickou intenzitu antikoagulace – a to i u pacientů v intenzivní péči.

Monitorování účinnosti

S ohledem na dříve popsany výskyt rezistence k heparinu (LMWH i UFH) u pacientů s COVID-19 v intenzivní péči je při těžším průběhu onemocnění vhodné monitorovat aktivitu a-Xa (cíl: 0,2-0,5 IU/ml).

Zdroje:

- 1) Cuker, A, Peyvandi, F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. UpToDate. Aktualizováno: 11. 11. 2021.
- 2) White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monte-Verde-Robb R, Sapsford D, Lavinio A, Varley J, Johnston A, Besser M, Thomas W. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):287-291.