



## FARMAKOTERAPIE COVID-19

**Česká odborná společnost klinické farmacie ČLS JEP**

**Pracovní skupina:**

**PharmDr. Jana Gregorová**

Odd. klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha

E-mail: [jana.gregorova@bulovka.cz](mailto:jana.gregorova@bulovka.cz)

**PharmDr. Irena Murínová**

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

E-mail: [irena.murinova@uvn.cz](mailto:irena.murinova@uvn.cz)

**PharmDr. Alena Linhartová**

Odd. klinické farmacie, Thomayerova nemocnice, Praha

E-mail: [alena.linhartova@ftn.cz](mailto:alena.linhartova@ftn.cz)

Dokument byl připomínkován pracovní skupinou Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pod vedením MUDr. Tomáše Boráně, ředitele Sekce registrací léčiv (MUDr. Jana Šípková, Ing. Ivana Taševská, Ing. Pavel Šimek, PharmDr. Jana Pavelková, PharmDr. Petr Vrbata, PharmDr. Jana Jeřábková).



Níže předložený text obsahuje:

- schéma farmakoterapie uvádějící jednotlivé linie léčby u různých kategorií pacientů (dle tíže symptomů a přítomnosti rizikových faktorů),
- přehled základních léčiv diskutovaných v souvislosti s terapií COVID-19.

Užitečné informace o tématu lze získat také na následujících odkazech:

- <https://www.infekce.cz/>
- <https://www.idsociety.org/COVID19guidelines>
- <http://www.sukl.cz/covid-19>
- <https://www.cls.cz/aktualne/aktualne-ke-covid-19-1328> (stanoviska odbor. společností ČLS JEP)
- <https://csim.cz/covid-19/>
- <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>
- <https://www.covid19-druginteractions.org/> (lékové interakce, podání při obtížích s polykáním)
- <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx?la=en&hash=B414CC64FD64E1AE8CA47AD753BA744EDF4FFB8C>

Informace o klinických studiích jsou k dispozici na níže uvedených odkazech:

- [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-19-trials.xls?sfvrsn=a8be2a0a\\_14](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-19-trials.xls?sfvrsn=a8be2a0a_14) (WHO)
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> (databáze FDA)
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=covid-19> (databáze EU)
- [https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~/\\_media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx](https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/~/_media/5B83D25935DF43A38FF823E24604AC36.ashx) (přehled dánské lékové agentury)

## SCHÉMA FARMAKOTERAPIE

Základem terapie je symptomatická léčba, a to jak u nekriticky, tak u kriticky nemocných pacientů.

Na základě probíhajících studií či dosavadních zkušeností lze zvážit použití i některých dalších léčiv, a to v závislosti na tíži symptomů a přítomnosti rizikových faktorů. Nicméně, použití těchto léčiv je postupem off-label.

**Níže uvedené schéma bylo vytvořeno jako východisko pro mezioborovou diskuzi (s infekcionisty, intenzivisty a dalšími specialisty), tj. t.č. nemá status doporučeného postupu!**

Schéma se přiklání k časnějšímu zahájení antivirové terapie – zvláště u pacientů s mírnými až středně těžkými symptomy a rizikovými faktory je snaha zahájit terapii dříve a nečekat až na rozvoj těžkých symptomů, stejně tak u pacientů s těžkými symptomy nečekat až do okamžiku, kdy již bude třeba umělá plicní ventilace.

Dále, schéma zohledňuje dostupnost léčiv v ČR.

Rutinní použití kortikosteroidů u pacientů s COVID-19 (tj. bez jiné indikace k jejich podání) není doporučeno. Dle předchozích studií u pacientů se SARS a influenzou nebyl u kortikosteroidů prokázán pozitivní vliv na snížení mortality. Navíc, v souvislosti s jejich použitím vzniká např. riziko zpomalení virové clearance či usnadnění rozvoje mykotické superinfekce.

Z:

Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected (WHO).

Dostupné z: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

WHO: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

Russell CD et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020; 395:473–475.

Podání kortikosteroidů se tedy řídí doporučenými postupy intenzivní péče.

Podání antibiotik se rovněž řídí doporučenými postupy intenzivní péče.

Podání rekonalescentní plazmy se řídí doporučeným postupem použití rekonalescentní plazmy v léčbě onemocnění COVID-19.

V případě specifických situací (těhotenství, kojení, dysfunkce eliminačních orgánů apod.) lze konzultovat klinického farmaceuta.

<b>Pacienti s mírnými až stř. těžkými symptomy, <u>bez</u> rizikových faktorů</b> <ul style="list-style-type: none"><li>no O<sub>2</sub> requirement/no evidence of pneumonia</li></ul>	<b>Symptomatická terapie</b>
<b>Pacienti s mírnými až stř. těžkými symptomy a <u>s</u> rizikovými faktory</b> <ul style="list-style-type: none"><li>no O<sub>2</sub> requirement/no evidence of pneumonia + rizikové faktory</li></ul>	<b>Symptomatická terapie + <u>lze zvážit</u>:</b>
<b>Rizikové faktory:</b> Věk ≥ 65 let Komorbidity: <ul style="list-style-type: none"><li>arteriální hypertenze</li><li>ICHS</li><li>diabetes mellitus</li><li>CHOPN</li><li><u>těžká</u> orgánová dysfunkce: kardiální (SS), hepatální (cirhóza), renální (CKD)</li></ul>	<b>1. volba: favipiravir nebo hydroxychlorochin</b> Favipiravir je vhodné podat u lehčího průběhu COVID-19 s postižením plic do 25 % a kratší anamnézou. Hydroxychlorochin může být v současné době alternativou pro pacienty s delší anamnézou a vysokou hladinou protilátek proti SARS-CoV-2. <b>2. volba: lopinavir/ritonavir</b>  <i>Informace k použití azitromycinu – viz str. 13.</i>  <b>Dávkování:</b> <b>Favipiravir p.o.</b> – možnosti dávkování: <ul style="list-style-type: none"><li>1. den 2 x 1800 mg, dále 2 x 800 mg, celkem až 14 dnů</li><li>lze zvážit i vyšší dávkování – viz str. 26.</li></ul> <b>Hydroxychloroquin (Plaquenil) p.o.</b> – možnosti dávkování: <ul style="list-style-type: none"><li>1. den 2 x 400 mg, dále 2 x 200 mg, celkem 5 dnů (nebo dle klin. stavu)</li><li>1. den 2 x 600 mg, dále 3 x 200 mg, celkem 5 dnů (nebo dle klin. stavu)</li></ul> <b>Lopinavir/ritonavir (Kaletra) p.o.:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>2 x 400/100 mg (tj. 2 x 2 tbl á 200/50 mg), celkem 5-7 dnů</li></ul> <b>Azitromycin:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1. den 1 x 500 mg, dále 1 x 250 mg, celkem 5 dnů</li></ul>

<p><b>Pacienti s těžkými symptomy, s/bez rizikových faktorů</b> ≥ 1 of the following</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• respiratory rate ≥ 30/min (adults); ≥40/min (children &lt; 5)</li><li>• blood oxygen saturation ≤ 93%</li><li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio &lt; 300</li><li>• lung infiltrates &gt; 50 % of the lung field within 24-48 hours</li></ul> <p><b>Pacienti kriticky nemocní</b> ≥ 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• acute respiratory distress syndrome (ARDS)</li><li>• sepsis</li><li>• altered consciousnessmulti-organ failure</li></ul>	<p><b>Symptomatická terapie + lze zvážít</b></p>
<p><b>Rizikové faktory:</b> Věk ≥ 65 let Komorbidity:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• arteriální hypertenze</li><li>• ICHS (koronaropaie?)</li><li>• diabetes mellitus</li><li>• CHOPN</li><li>• <u>těžká</u> orgánová dysfunkce: kardiální (SS), hepatální (cirhóza), renální (CKD)</li></ul> <p><b>Dle situace:</b> + ATB + kortikoidy + tocilizumab (inhibitor receptoru pro IL-6, podání zdůvodněno silným zánětlivým obrazem, v případě MOF)</p>	<p><b>1. volba: remdesivir</b> 2. volba: favipiravir (spíše ve vyšším dávkování) nebo hydroxychlorochin Hydroxychlorochin může být v současné době alternativou pro pacienty s delší anamnézou a vysokou hladinou protilátek proti SARS-CoV-2. 3. volba: lopinavir/ritonavir, lze zvážít přidání ribavirinu</p> <p><i>Informace k použití azitromycinu – viz str. 13.</i> <i>Informace k použití tocilizumabu – viz str. 22.</i></p> <p><b>Dávkování:</b> <b>Remdesivir i.v.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 1. den 200 mg, dále 1 x 100 mg, celkem 10 dnů</li></ul> <p><b>Favipiravir p.o. – možnosti dávkování:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• vyšší dávkování – viz str. 26</li><li>• standard. dávkování: 1. den 2 x 1800 mg, dále 2 x 800 mg, celkem až 14 dnů</li></ul>

*Pokračování z předchozí strany:*

**Hydroxychloroquin (Plaquenil) p.o.** – možnosti dávkování:

- 1. den 2 x 400 mg, dále 2 x 200 mg, celkem 5 dnů (nebo dle klin. stavu)
- 1. den 2 x 600 mg, dále 3 x 200 mg, celkem 5 dnů (nebo dle klin. stavu)

**Lopinavir/ritonavir (Kaletra) p.o.:**

- 2 x 400/100 mg (tj. 2 x 2 tbl á 200/50 mg), celkem 10-14 dnů

**Ribavirin (Copegus) p.o.** – možnosti dávkování:

pacienti s normální funkcí ledvin:

- 1. dávka 4000 mg, dále 3 x 1200 mg, celkem 10-14 dnů
- 1. dávka 2400 mg, dále 3 x 1200 mg, celkem 10-14 dnů

(další možné režimy, přísně individuálně)

pacienti s renální insuficiencí, GFR 30-50 ml/min:

- 1. dávka 2400 mg, dále obden střídát 3 x 400 mg a 3 x 200 mg, celkem 10-14 dnů

pacienti s renální insuficiencí, GFR < 30 ml/min (vč. dialyzovaných):

- 1. dávka 2400 mg, dále 3 x 200 mg, celkem 10-14 dnů

**Azitromycin:**

- 1. den 1 x 500 mg, dále 1 x 250 mg, celkem 5 dnů

**Tocilizumab (Roactemra) i.v.:**

- 1. dávka 4-8 mg/kg (max. 800 mg), při nedostatečné odpovědi lze dávku 1-2x opakovat, a to vždy v odstupu 8-12 h; celkem lze podat max. 3 dávky

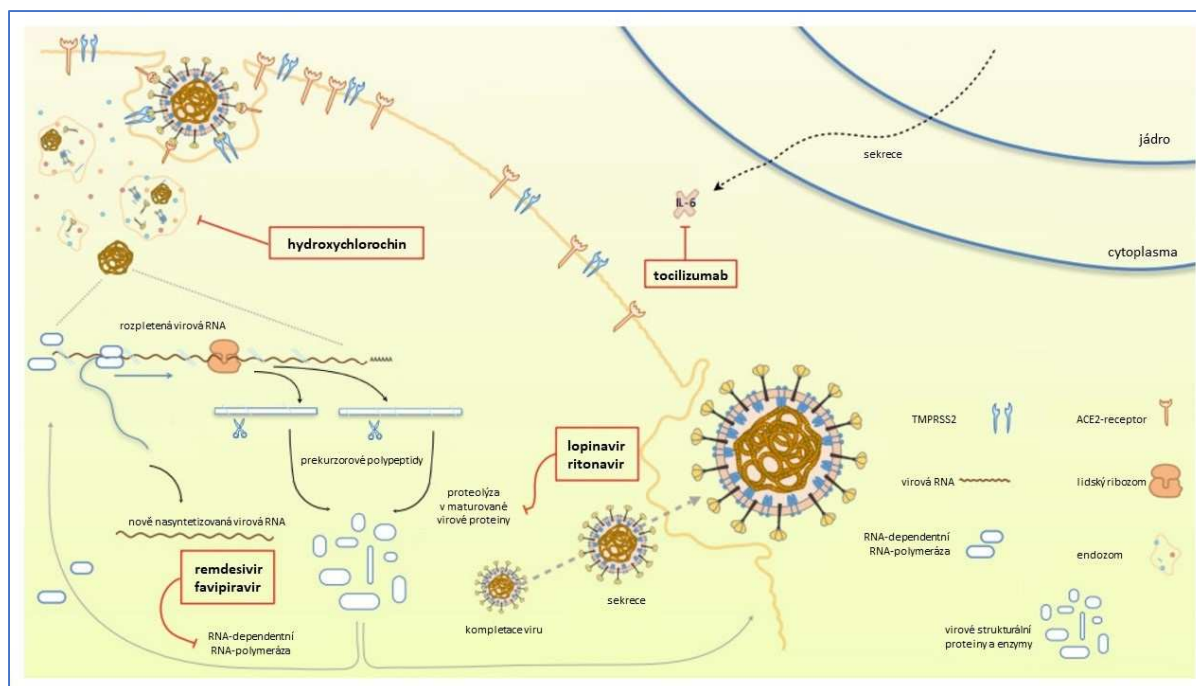
## PŘEHLED ZÁKLADNÍCH LÉČIV

Tabulka 1:

**Léčiva, která jsou doporučena v rámci studií a jsou nebo budou dostupná v ČR**

	Hlavní mechanismus účinku	Léčiva
<b>Léčiva s antivirovým účinkem</b>	inhibice vstupu viru do buňky	hydroxychlorochin, chlorochin
	inhibice RNA-dependentní RNA-polymerázy	favipiravir, remdesivir
	inhibice proteáz	lopinavir/ritonavir
	přesně nespecifikováno	ribavirin
<b>Léčiva s účinky protizánětlivými a/nebo ovlivňujícími imunitní systém</b>	blokáda receptoru IL-6	tocilizumab
	přesně nespecifikováno	azitromycin

Obrázek 1 (upraveno dle Tu 2020)





## OBSAH

<b>HYDROXYCHLOROCHIN</b> .....	9
<b>AZITROMYCIN</b> .....	13
<b>REMDESIVIR</b> .....	14
<b>LOPINAVIR/RITONAVIR</b> .....	16
<b>RIBAVIRIN</b> .....	20
<b>TOCILIZUMAB</b> .....	22
<b>FAVIPIRAVIR</b> .....	25





## HYDROXYCHLOROCHIN (HCQ)

### Běžné (tj. non-COVID-19) indikace

Revmatologická a dermatologická onemocnění, malárie.

### Dostupnost v ČR

**Plaquenil tbl flm 60 x 200 mg** – orientační cena: 180 Kč/1 bal.

**Hydroxychloroquine-sulfaat Teva tbl flm 30 x 200 mg** – neregistrovaný přípravek, použití povoleno rozhodnutím MZ ze dne 7. 4. 2020, distribuce: Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Z: [http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/opatreni-mz-cr-povoleni-lp-hydroxychloroquine-sulfaat-teva\\_18959\\_4135\\_11.html](http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/opatreni-mz-cr-povoleni-lp-hydroxychloroquine-sulfaat-teva_18959_4135_11.html)

Z: <http://www.sukl.cz/leciva/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-leciveho-1>

**Hydroxychloroquine Sulfate Accord tbl flm 90 x 200 mg** – přípravek registrovaný ve zrychleném režimu 24. 4. 2020, zatím není dostupný.

Poznámka: SPC tohoto přípravku je aktuálnější než SPC přípravku Plaquenil, k dispozici je na webu SÚKL.

**Hydroxychlorochin sulfát, surovina pro magistraliter přípravu** – možnost dovozu suroviny je v řešení.

### Farmakodynamické ratio pro použití v terapii COVID-19

Hydroxychlorochin (a chlorochin):

Mechanismus účinku obou léků je obdobný a velmi komplexní. Zjednodušeně lze říci, že svým působením potlačují nadprodukcí cytokinů v rámci takzvané cytokinové bouře, která způsobuje velmi závažný průběh onemocnění s poškozením řady životně důležitých orgánů. To ale zdaleka není jediný cíl jejich působení. Léky zvyšují pH v endozomech, lysozomech a Golgiho aparátu, přičemž endozomy jsou důležité v procesu vstupu viru do buňky. Současně narušují glykozylaci angiotenzin konvertujícího enzymu typu 2 (ACE2), membránového proteinu, prostřednictvím kterého se virus váže na cílové buňky; vstup viru do buněk tedy blokuje hned na dvou úrovních. Hydroxychlorochin navíc vykazuje silnější imunomodulační efekt, snižuje expresi toll-like receptorů TLR a jejich signální transdukcí a snižuje produkci interleukinu IL-6.

Jejich antivirový účinek je obdobný, hydroxychlorochin však vykazuje menší množství nežádoucích účinků a je možné ho nasadit až v dávce 1200 mg/den, což se rovná účinné dávce 750 mg/den chlorochinu, tedy o 250 mg více, než je maximální tolerovatelná dávka chlorochinu.

Z:

<https://www.prolekare.cz/covid-19/antimalarika-hydroxychlorochin-a-chlorochin-jako-svetlo-nadeje-v-lecbe-infekce-covid-19-121674>

<https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0>



### Dávkování a způsob podání:

Možnosti dávkování:

- 1. den 2 x 400 mg, dále 2 x 200 mg, celkem 5 dnů (nebo dle klin. stavu)
- 1. den 2 x 600 mg, dále 3 x 200 mg, celkem 5 dnů (nebo dle klin. stavu)

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 Renal Drug Handbook; IHD: nedialyzovatelné; CRRT: zřejmě dialyzovatelné – v závislosti na metodě a průtocích).

HI:

Bez spec. doporučení k dávkování, používat s opatrností.

Podání: p.o.

Podávat s jídlem nebo mlékem.

Podání sondou:

Lze (off-label postup). Cave, potahované tbl – je nutno dbát na pečlivou úpravu léčiva před podáním!

### Oční vyšetření před nasazením v souvislosti s terapií COVID-19:

Vzhledem zamýšlenému krátkodobému podávání léků (maximálně 3 měsíce) a vzhledem k doporučenému dávkování (méně než 5 mg/kg hydroxychlorochinu) není před zahájením terapie oční vyšetření nutné, protože se podle dostupných informací nedají očekávat toxické účinky na oční tkáň.

Z: Česká oftalmologická společnost ČLS JEP, 24. 3. 2020

### Nežádoucí účinky (výběr):

Široké spektrum NÚ, HCQ 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, riziko exacerbace psoriázy? (konfliktní data)
- prodloužení intervalu QT – management prodloužení intervalu QT u pacientů s farmakoterapií COVID-19 viz samostatný dokument ČOSKF
- 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 disease – 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

#### 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)

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

#### Kontraindikace:

Hypersenzitivita, oční makulopatie, retinitis pigmentosa, myastenia gravis, děti do 6 let/do 31kg.

#### Těhotenství:

Použití dávek do 400 mg/den je rel. bezpečné.

Nicméně, robustní data stále chybí, a proto je před nasazením HCQ nutno pečlivě posoudit risk/benefit terapie.



HCQ 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.



## AZITROMYCIN

### Běžné (tj. non-COVID-19) indikace

Bakteriální infekce.

### Dostupnost v ČR

Řada různých přípravků v různých lékových formách (tbl flm, cps dur, por plv sus, inf plv sol).

### Farmakodynamické ratio pro použití v terapii COVID-19

Azitromycin je makrolidové antibiotikum s potenciálními protizánětlivými, imunomodulačními a antivirovými účinky, nicméně přesný mechanismus působení v terapii COVID-19 není popsán.

### Komentář k vybraným klinickým studiím:

Viz příloha.

### Dávkování a způsob podání:

1. den 1 x 500 mg, dále 1 x 250 mg, celkem 5 dnů.

Způsob podání (p.o. vs. i.v.) – v jediné dostupné studii (Gautret 2020) není specifikováno.  
Upozornění: biologická dostupnost azitromycinu po p.o. podání je pouze cca 40 %.

Podání sondou:

Lze (off-label postup). Podat sondou lze všechny lékové formy určené primárně pro p.o. podání (potahované tablety, tvrdé tobolky, prášek pro přípravu perorální suspenze), podání léčiva je vhodné časovat bezprostředně po podání výživy.



## REMDESIVIR

### Běžné (tj. non-COVID-19) indikace

Antivirotikum původně vyvinuté proti virům Ebola a Marburg, s účinkem i proti koronavirům.

Z: infekce.cz

### Dostupnost v ČR

Neregistrovaný přípravek – použití povoleno rozhodnutím MZ ze dne 17. 3. 2020 a 24. 4. 2020.

Z:

<http://www.mzcr.cz/dokumenty/ministerstvo-zdravotnictvi-povolilo-distribucivydej-a-pouzivani-neregistrovane-18755-4107-1.html>

<https://www.mzcr.cz/dokumenty/opatreni-mz-cr-2povoleni-lp-remdesivir-19076-1.html>

Možnosti získání remdesiviru:

#### 1) účast v programech firmy GILEAD

a) program „použití ze soucitu“ – pouze pro těhotné ženy a děti do 18 let

<https://rdvcu.gilead.com/>

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-provides-recommendations-compassionate-use-remdesivir-covid-19>

b) program „rozšířený přístup“

<https://www.novinky.cz/zahranicni/koronavirus/clanek/cilem-je-do-konce-kvetna-dodat-remdesivir-pro-140-tisic-pacientu-rika-zastupce-vyrobce-40319628>

#### 2) účast v klinické studii Solidarity (WHO)

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

<https://www.prolekare.cz/covid-19/who-spustila-studii-solidarity-klinicke-hodnoceni-4-nadejnych-moznosti-lecby-covid-19-u-hospitalizovanych-pacientu-121778>

#### 3) účast v dalších klinických studiích

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID&term=remdesivir&cntry=&state=&city=&dist=> (též viz níže)

V ČR je tč. jedinou možností přístupu k remdesiviru účast v programech firmy Gilead.

### Farmakodynamické ratio pro použití v terapii COVID-19

Inhibice syntézy RNA:

Remdesivir je parenterální nukleotidové proléčivo, které je intracelulárně metabolizováno na analog adenosin trifosfátu. Ten se může začlenit do tvořící se RNA a dále inhibovat virovou RNA-dependentní RNA-polymerázu (RdRp). Dochází tak k předčasnému ukončení tvorby virové RNA a k zastavení replikace virového genomu.



Remdesivir 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).

#### **Komentář k vybraným klinickým studiím:**

Viz příloha.

#### **Dávkování a způsob podání:**

1. den 200 mg, dále 1 x 100 mg, celkem 10 dnů

Podání: i.v.

#### **Lékové interakce:**

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

## LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/RTV)

### Běžné (tj. non-COVID-19) indikace

Infekce vyvolané virem lidské imunodeficience HIV-1 (v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivy).

### Dostupnost v ČR

**Kaletra tbl flm 120 x 200/50 mg** – centrový lék, ZULP, indikační omezení (infekce HIV-1 dospělých a dětí starších 2 let), orientační cena: 10.000 Kč/1 bal.

### Farmakodynamické ratio pro použití v terapii COVID-19

Lopinavir je inhibitor HIV proteáz, které jsou kódovány virem lidské imunodeficience. HIV proteázy štěpí virové prekurzorové polypeptidy na přesně definovaných místech za vzniku zralých infekčních virových částic. Inhibice těchto proteáz vede k tvorbě nezralých, neinfekčních virů. Koronaviry kódují jinou třídu proteáz, důležitou roli hraje 3C-like proteáza. Existuje evidence pro to, že lopinavir inhibuje také tuto koronavirovou proteázu. Úloha ritonaviru v kombinaci spočívá v inhibici metabolismu a tím zvyšování plazmatických koncentrací lopinaviru.

### Komentář k vybraným klinickým studiím:

Viz příloha.

### Dávkování a způsob podání:

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

RI:

Bez redukce dávky.

HD/PD: pravděpodobně nebude dialyzovatelné (LPV/RTV – 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: p.o.





Podání sondou:

1)

**Best et al. (JAIDS, 2011):**

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.

2)

**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.

3)

**Komentář ČOSKF:**

- Lopinavir a ritonavir patří mezi léčiva s nízkou solubilitou, která podléhají extenzivnímu metabolismu, proto jsou dle klasifikace BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) řazena do 2. třídy. CAVE: role P-glykoproteinu. Lopinavir je slabá báze, místo vstřebávání: jejunum, T<sub>max</sub> = 4-6 h.
- 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.

**Nežádoucí účinky (výběr):**

Časté: GIT (průjem, nauzea, zvracení, bolest břicha), kožní vyrážka, CNS (bolest hlavy, závratě), metabolické NÚ (poruchy glykémie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridémie).

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.

<b>LPV</b>	substrát a inhibitor CYP 3A4
	substrát P-gp
<b>RTV</b>	substrát a silný inhibitor CYP 3A4
	substrát a inhibitor P-gp

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

### Farmakokinetika:

Léčivo	BAV	Vazba na pl. bí	Metabolizace	T <sub>1/2</sub>	T <sub>max</sub>	Eliminace	Substrát P-gp
<b>LPV</b>	-	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
<b>RTV</b>	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  $\pm$  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  $8,1 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$ .

#### Kontraindikace:

Hypersenzitivita, těžká jaterní insuficience, společné podávání s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A4.

#### 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.

## RIBAVIRIN

### Běžné (tj. non-COVID-19) indikace

Chronická hepatitida C (v kombinaci s dalšími léčivy).

### Dostupnost v ČR

**Copegus tbl flm 168 x 200 mg** – orientační cena: 4.900 Kč/1 bal.

**Ribavirin Aurobindo tbl flm 168 x 200 mg** – orientační cena: dtto.

**Ribavirin Mylan tbl flm 168 x 200 mg** – orientační cena: dtto.

### Farmakodynamické ratio pro použití v terapii COVID-19

Ribavirin je nukleozidový analog guanozinu. Mechanismus účinku je multimodální a není stále plně objasněn. Předpokládají se přímé protivirové účinky, je ovlivněna replikace virové RNA na úrovni polymeráz, je inhibována tvorba guaninu atd. Nepřímé protivirové účinky jsou zprostředkovány imunitním systémem, např. ovlivněním T-lymfocytů a jejich rovnováhy.

Z: Khalili JS et al. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Ground work for an evaluation concerning COVID-19. J Med Virol. 2020. PMID: 32227493.

Použití – pouze jako přídatná léčba např. ke kombinaci lopinavir/ritonavir.

### Dávkování a způsob podání:

#### 1) Dávkování vycházející ze zkušeností s terapií SARS a MERS:

##### Pacienti s normální funkcí ledvin:

- dávka 4000 mg, dále 3 x 1200 mg, celkem 10-14 dnů
- dávka 2400 mg, dále 3 x 1200 mg, celkem 10-14 dnů

(další možné režimy, přísně individuálně)

##### Pacienti s renální insuficiencí, GFR 30-50 ml/min:

- 1. dávka 2400 mg, dále obden střídat 3 x 400 mg a 3 x 200 mg, celkem 10-14 dnů

##### Pacienti s renální insuficiencí, GFR < 30 ml/min (vč. dialyzovaných):

- 1. dávka 2400 mg, dále 3 x 200 mg, celkem 10-14 dnů

Poznámka:

Toto dávkování je významně vyšší, než v jakém je lék podáván v terapii hepatitidy C!

#### 2) Dávkování z jediné registrované studie týkající se terapie COVID-19 (NCT04276688):

2 x 400 mg



HI:

Úprava dávkování není nutná.

Podání: p.o., podávat s jídlem (k dosažení optimální expozice).

Podání sondou:

Nelze (ribavirin má teratogenní potenciál, tablety proto nelze dělit ani drtit).

#### 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.

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

#### Farmakokinetika:

- m. hm. 244,2 D
- F per os 45-65 % v důsl. FPE, podání současně s tučným jídlem zvyšuje F
- Tmax tbl 1-2 h
- vazba na bn 0
- Vd 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

#### 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), hemoglobinopatie.

#### Těhotenství:

Nelze použít (ribavirin je teratogen).

## TOCILIZUMAB (TCZ)

### Běžné (tj. non-COVID-19) indikace

Revmatoidní artritida u dospělých pacientů, systémová juvenilní idiopatická artritida, juvenilní idiopatická polyartritida, těžký nebo život ohrožující syndrom z uvolnění cytokinů vyvolaný léčbou CAR T lymfocyty.

### Dostupnost v ČR

**Roactemra inf cnc sol 20 mg/ml, balení 4 x 4, 10, 20 ml** – orientační cena: 13.000 Kč/1 bal. 4 x 4 ml, 33.200 Kč /1 bal. 4 x 10 ml), 66.400 Kč/1 bal. 4 x 20 ml; (pozn. dále i jako předplněná stříkačka nebo předplněné pero).

### Farmakodynamické ratio pro použití v terapii COVID-19

Tocilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-6 (specificky se váže jak na rozpustnou, tak na membranózní část tohoto receptoru). IL-6 je prozánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk vč. T a B-buněk, monocytů a fibroblastů.

Poškození plicní tkáně a popřípadě i dalších orgánů je při onemocnění COVID-19 pravděpodobně způsobeno komplexní zánětlivou odpovědí organismu v rámci takzvané cytokinové bouře. Důležitou úlohu přitom zastávají určité prozánětlivé cytokiny, mezi něž se řadí například interleukiny IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-10, dále tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) a řada dalších. Právě zmíněné IL-1 $\beta$  a IL-6 jsou s největší pravděpodobností zodpovědné za poruchu výměny plynů na alveolokapilární membráně, rozvoj zánětu v plicní tkáni s následnou fibrotizací a celkovou systémovou odpověď s horečkou jako dominantním příznakem.

Z: <https://www.prolekare.cz/covid-19/tocilizumab-v-terapii-tezkych-pripadu-covid-19-v-cem-spciva-jeho-potencial-a-ucinek-121822>

Zařazení tocilizumabu mezi léčiva testovaná v terapii COVID-19 proto bylo logickým krokem. Mimochodem, jednou z jeho již registrovaných indikací je těžký nebo život ohrožující syndrom z uvolnění cytokinů vyvolaný léčbou CAR T lymfocyty (viz výše).

### Komentář ČOSKF k nasazení tocilizumabu v terapii COVID-19:

Použití tocilizumabu lze zvážit v případě:

- zhoršení respirační insuficience (RI vyžadující NIV nebo intubaci),
- při těžkém plicním postižení při zobrazovacím vyšetření,
- při vysokých koncentracích zánětlivých markerů jako je např. IL-6 (> 40 pg/ml, resp. 40 ng/l), alternativně i jiných zánětlivých markerů (D-dimerů, CRP, feritinu nebo fibrinogenu).

Tocilizumab by neměl být použit v monoterapii, ale pouze v případě, že probíhá nebo proběhla antivirová terapie.

Doporučujeme prostudovat např. dokument italských autorů „Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020“ (viz

[https://infmezmed.it/media/journal/Vol\\_28\\_2\\_2020\\_4.pdf](https://infmezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_4.pdf)).



Upozorňujeme na imunosupresivní účinky tocilizumabu.

Poznámka k IL-6: U pacientů v intenzivní péči lze často pozorovat hodnoty v řádu  $10^2$  i hodnoty nad 1000 ng/l. Je důležité sledovat vývoj hodnot v čase.

#### Komentář k vybraným klinickým studiím:

Viz příloha.

#### Dávkování a způsob podání:

1. dávka 4-8 mg/kg (max. 800 mg), při nedostatečné odpovědi lze dávku 1-2x opakovat, a to vždy v odstupu 8-12 h; celkem lze podat max. 3 dávky

RI:

- GFR > 30 ml/min: standardní dávkování
- GFR < 30 ml/min: nebylo studováno

HI:

Nebylo studováno.

Podání: parenterální.

#### 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):

Expresí jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Expresí 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 redukcii 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.

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



## 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.

## Kontraindikace:

Hypersenzitivita.

Aktivní závažné infekce.

- Komentář: although these agents are immunosuppressive and thus formally contraindicated in patients with active infections, they may show benefit in certain subgroups of COVID-19-associated severe acute respiratory distress syndrome

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 známé.

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.



## FAVIPIRAVIR (FPV)

### Běžné (tj. non-COVID-19) indikace

Chřipka.

Favipiravir je dále účinný proti viru západonilské horečky, viru žluté zimnice, viru slintavky a kulhavky, jako i dalším flavivirům, arenavirům, enterovirům, virům horečky Rift Valley a dalším.

Z: infekce.cz

### Dostupnost v ČR

**Avigan tbl flm 200 mg** (Fujifilm Toyama Chemical Co., Ltd.) – neregistrovaný přípravek, použití povoleno rozhodnutím MZ ze dne 16. 4. 2020. Distribuce: VFN.

Z:

[http://www.mzcr.cz/dokumenty/rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-neregistrovaneho-humanniho-leciveho-pripravku-avi\\_19024\\_4135\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/rozhodnuti-o-docasnem-povoleni-neregistrovaneho-humanniho-leciveho-pripravku-avi_19024_4135_1.html)

<https://www.vfn.cz/aktuality/vfn-spravcem-experimentalniho-leku-na-covid-19/>

### Farmakodynamické ratio pro použití v terapii COVID-19

Favipiravir je perorální prolečivo, svou strukturou připomíná endogenní guanin. Intracelulárně je fosforylací aktivován a poté inhibuje virovou RNA-dependentní RNA-polymerázu (RdRp), čímž zabraňuje virové transkripci a replikaci.

### Komentář k vybraným klinickým studiím:

Viz příloha.

### Dávkování a způsob podání:

#### Dávkování obvyklé v terapii chřipky:

1. den 2 x 1600 mg, dále 2 x 600 mg, celkem 5 dnů

Z: PMDA Japan

#### Dávkování v terapii COVID-19 dle japonského doporučení:

1. den 2 x 1800 mg, dále 2 x 800 mg, celkem až 14 dnů

Z: The Japanese Association for Infectious Diseases: Guidance of antiviral drug treatment for COVID-19, 1st ed.



#### Dávkování použité ve studiích u pacientů s COVID-19:

- 1. den 2 x 1600 mg, dále 2 x 600 mg, celkem 7 dnů (NCT04310228)
- 1. den 2 x 1600 mg, dále 2 x 600 mg, celkem až (?) 10 dnů (NCT04319900)
- 1. den 2 x 1600 mg, dále 2 x 600 mg, celkem 14 dnů (Cai 2020)
- 1. den 2400 mg, 2400 mg a 1200 mg á 8 h, dále 2 x 1200 mg, celkem ? (NCT04303299)

Z: Micromedex – Drug Consults

- 1. den 2 x 1600 mg, dále 2 x 600 mg, celkem 7-10 dnů (Chen 2020)

Z: Chen 2020

#### Informace k vyšším dávkovacím režimům:

- Favipiravir has a half-cytotoxic concentration (CC50) > 400  $\mu$ M and the EC50 of favipiravir against SARS- CoV-2 in Vero E6 cells was 61.88  $\mu$ M/L (much higher than the EC50 of favipiravir for influenza), resulting in a selectivity index (SI) > 6.46. The half-life is approximately 5 hours. Therefore, higher dosing ranges are considered for the treatment of COVID-19 than for influenza (loading dose of 2400mg to 3000mg BID followed by a maintenance dose 1200mg to 1800mg BID).

Z: Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium, verison 11

Vyšší dávkovací režimy pro terapii COVID-19 napodobují dávkování favipiraviru v terapii eboly:

- The dose of favipiravir used to treat a human with an Ebola virus infection is 6000 mg on the first day and 2400 mg/day on days 1–9 for a total of 27,600 mg when administered for both postexposure prophylaxis and treatment.

Z: Shiraki K and Daikoku T: Favipiravir, an Anti-Influenza Drug Against Life-Threatening RNA Virus Infections. Pharmacol Ther . 2020 May;209:107512.

RI – kumulace metabolitu M1, zřejmě bez rizika závažných NÚ (data jsou limitovaná)

Z: PMDA Japan

HI – based on the pharmacokinetic profile of favipiravir, it cannot be ruled out that plasma favipiravir concentrations may increase due to hepatic impairment

Z: PMDA Japan

Podání: p.o.

Podání sondou:

Podání ústy může být velmi obtížné v závislosti na stavu pacienta. V tomto případě je možné připravit suspenzi léčiva přidáním vody zahřáté na 55 ° C a léčivo podat nasogastrickou sondou pomalým vstříkáním suspenze pomocí pístu a závěrečným podáním (vymytím) sondy 5 ml vody.

Z: <http://www.sukl.cz/leciva/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-leciveho-2>

#### **Farmakodynamika:**

Favipiravir je novým typem selektivního inhibitoru RNA-dependentní RNA-polymerázy. V Japonsku je registrován k léčbě onemocnění vyvolaných viry influenzy. Spektrum účinnosti tohoto léku však zahrnuje i další RNA viry, jako jsou flaviviry, filoviry, bunyaviry, arenaviry či noroviry. Mechanismus



účinku spočívá v tom, že favipiravir je v buňkách konvertován do aktivní fosforibosylované formy, díky čemuž jej virová RNA polymeráza identifikuje jako substrát a dochází ke kompetitivní inhibici katalytické domény enzymu. V jiných výzkumech je naznačeno, že by účinkem mohla být také transverze RNA nukleotidů způsobující letální mutace virové RNA.

Vzhledem k tomu, že replikace viru influenzy a nového typu koronaviru závisí na stejném enzymu, se pozornost začala soustředit na možné využití favipiraviru v terapii COVID-19.

Z: <https://www.prolekare.cz/covid-19/favipiravir-v-terapii-covid-19-japonske-antivirotikum-jako-sance-i-pro-ceske-pacienty-121783>

Favipiravir functions as a prodrug and undergoes ribosylation and phosphorylation intracellularly to become the active favipiravir-RTP. Favipiravir-RTP binds to and inhibits RNA dependent RNA polymerase (RdRp), which ultimately prevents viral transcription and replication.

The mechanism of action of favipiravir is novel compared to existing influenza antivirals that primarily prevent entry and exit of the virus from cells. The active favipiravir-RTP selectively inhibits RNA polymerase and prevents replication of the viral genome. There are several hypotheses as to how favipiravir-RTP interacts with RdRp. Some studies have shown that when favipiravir-RTP is incorporated into a nascent RNA strand, it prevents RNA strand elongation and viral proliferation. Studies have also found that the presence of purine analogs can reduce favipiravir's antiviral activity, suggesting competition between favipiravir-RTP and purine nucleosides for RdRp binding.

Although originally developed to target influenza, the RdRp catalytic domain is expected to be similar for other RNA viruses.<sup>7</sup> This conserved RdRp catalytic domain contributes to favipiravir's broad-spectrum coverage.

Z: DrugBank

Not only does favipiravir inhibit replication of influenza A and B, but the drug shows promise in the treatment of influenza strains that are resistant to neuramidase inhibitors, as well as avian influenza. Favipiravir has been investigated for the treatment of life-threatening pathogens such as Ebola virus, Lassa virus, and now COVID-19.

Z: DrugBank

### Nežádoucí účinky:

In repeat-dose toxicity studies involving dogs, rats, and monkeys, notable findings after administration of oral favipiravir included: adverse effects on hematopoietic tissues such as decreased red blood cell (RBC) production, and increases in liver function parameters such as aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin, and increased vacuolization in hepatocytes. Testis toxicity was also noted.

Toxicity information regarding favipiravir in humans is not readily available.

Z: DrugBank

Průjem.

Hyperurikémie (v závislosti na dávce, mechanismus: favipiravir and its metabolite, M1, inhibit OAT1 and OAT3, leading to decreased tubular secretion of uric acid, and M1 also enhances URAT1-mediated reabsorption of uric acid, collectively resulting in decreased excretion of uric acid).

Z: PMDA Japan



FVP neprodlužuje interval QTc.

Z: PMDA Japan

#### Lékové interakce:

FVP –

- slabý inhibitor CYP 2C8
- slabý inhibitor P-glykoproteinu
- inhibitor sulfatace v metabolismu paracetamolu – předpokládá se 1,79x vyšší AUC paracetamolu, nepředpokládá se, že by toto zvýšení indukovalo hepatotoxicitu paracetamolu
- substrát AO – the plasma favipiravir concentration will be hardly affected by AO inhibitor; the plasma favipiravir concentration after concomitant use of favipiravir with an AO inhibitor will not considerably exceed the maximum exposure in subjects with little AO activity identified in the clinical studies (inhibitor AO – např. chlorpromazin)
- kompetitor na úrovni AO – ? (substrát AO – např. alopurinol)

M1 metabolit –

- slabý inhibitor CYP 2E1
- substrát a inhibitor transportérů OAT1 a OAT3 v ledvinách (tubulární sekrece) – pravděpodobně však bez rizika klinicky významných interakcí na úrovni tubulární sekrece

Interakce s teofylinem – FK složka (str. 79), FD složka (teofylin zvyšuje produkci kys. močové).

Z: PMDA Japan (zejm. str. 87, 148)

#### Farmakokinetika:

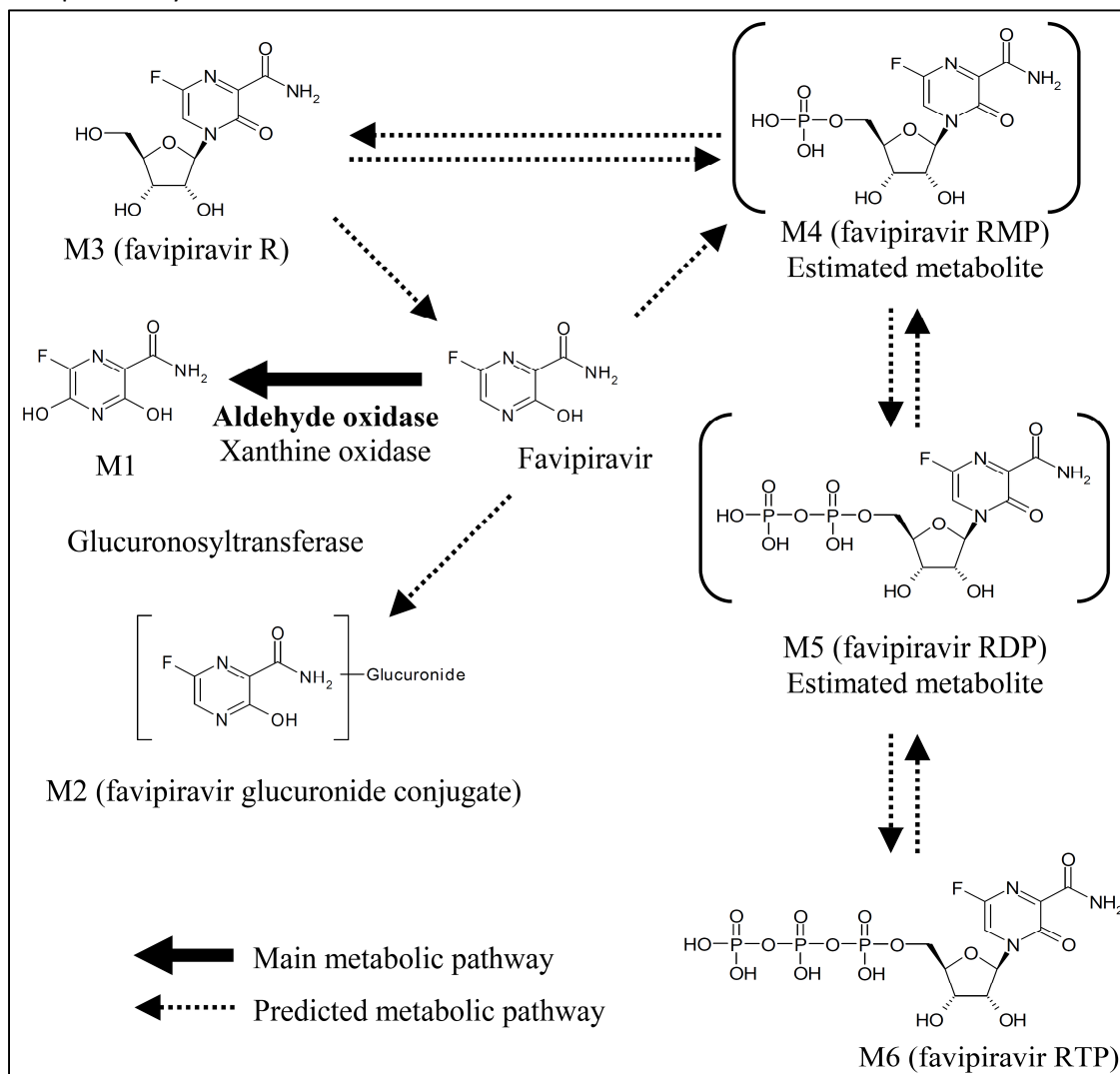
- favipiravir = proléčivo (favipiravir ribosyl trifosfát, tj. favipiravir RTP = aktivní látka)
- m. hm. 157,104
- F p.o. 97,6 % (při doporučeném dávkování zřejmě nezávisí na jídle – viz PMDA Japan, str. 65)
- vazba na bn 54 % (z toho na alb 65 %, na alfa1 kyselý glykoprotein 6,5 %)
- Vd 15-20 l
- extenzivní metabolizace – primárně hydroxylace via AO, v menším rozsahu via XO za vzniku neaktivního metabolitu M1
- exkrece – renálně ve formě metabolitů
- T<sub>1/2</sub> 2-5,5 h

Z: DrugBank

- pKa 5,1
- T<sub>max</sub> 0,5 h (při podávání vyšších dávek nad 1000 mg ? může být T<sub>max</sub> zřejmě delší ?)
- the plasma pharmacokinetics of favipiravir at the proposed dosage regimen are expected to differ among individuals due to inter-individual differences in AO activity, and the plasma concentrations of favipiravir may increase in patients considered to have little AO activity

Z: PMDA Japan

**Předpokládaný metabolismus FPV:**



RMP = ribosyl monofosfát, RDP = ribosyl difosfát, RTP = ribosyl trifosfát

Z: PMDA Japan

**Kontraindikace:**

Hypersenzitivita, děti, těhotenství.

**Těhotenství:**

Nelze použít (FVP je teratogen).

Z: DrugBank

## ZDROJE

1. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
2. Agostini ML et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018 Mar 6;9(2). PMID: 29511076.
3. Sheahan TP et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020. PMID: 31924756.
4. Gordon CJ et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020. PMID: 32094225.
5. Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020. PMID: 32020029.
6. Brown AJ 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.
7. Vincent MJ et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2:69.
8. Keyaerts E et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:264–268.
9. de Wilde AH 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.
10. Yao X 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*. 2020. PMID: 32150618.
11. Chen F et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *Journal of Clinical Virology* 2004; 31:69–75.
12. Chu CM et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59:252–256.
13. Chan JFW et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Infection* 2013; 67:606–616.
14. Chan JFW et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$ 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212:1904–1913.
15. Tu YF et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2020;10;21(7).
16. Savarino A et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:722–27.
17. Liu J, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*. 2020;6:16. PMID: 32194981.
18. Futura Y et al. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449-463. PMID: 28769016.



19. Chi Z et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. PMID: 32234467
20. Arabi YM et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis*. 2019. PMID: 32040667.
21. Arabi YM et al. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med*. 2020. PMID: 30690213.
22. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
23. Přehled hodnocených léčiv na nemoc COVID-19. SÚKL. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/prehled-hodnocenych-leciv-na-nemoc-covid-19>.
24. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Uptodate. Navštíveno: 3. 4. 2020.
25. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Investigational Therapies. Micromedex – Drug Consults. Navštíveno: 3. 4. 2020.
26. Lombardy Section Italian Society Infectious And Tropical Diseases. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020. *Infez Med*. 2020. PMID: 32275256. Dostupné z: [https://infezmed.it/media/journal/Vol\\_28\\_2\\_2020\\_4.pdf](https://infezmed.it/media/journal/Vol_28_2_2020_4.pdf).
27. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium, version 11, 19. 6. 2020. Dostupné z: [https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19\\_InterimGuidelines\\_Treatment\\_ENG.pdf](https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf).
28. SPC přípravků
29. Monografie léčiv v databázích Lexicomp a Micromedex
30. Briggs GG et al.: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 6th ed. (2001)
31. Ashley C and Currie A (editors): *Renal Drug Handbook*, 3rd ed. (2009)
32. White R and Bradnam V: *Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes*, 3rd ed. (2015)
33. Wallace DJ. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. Uptodate. Navštíveno: 4. 4. 2020.
34. Bermas BL. Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation. Uptodate. Navštíveno: 4. 4. 2020.
35. <https://www.prolekare.cz/covid-19/antimalarika-hydroxychlorochin-a-chlorochin-jako-svetlo-nadeje-v-lecbe-infekce-covid-19-121674>
36. Gautret P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. PMID: 32205204.
37. Kaletra/Aluvia tablet, AbbVie. Data on file, M13-979.
38. Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. PMID: 32187464.
39. Favipiravir v terapii COVID-19: japonské antivirotikum jako šance i pro české pacienty? Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/covid-19/favipiravir-v-terapii-covid-19-japonske-antivirotikum-jako-sance-i-pro-ceske-pacienty-121783>.



40. Favipiravir. DrugBank. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12466>. Navštíveno: 4. 4. 2020.
41. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (PMDA): Report on the deliberation results: Avigan tablet 200 mg, favipiravir. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan (PMDA). Tokyo, Japan. 2014. Dostupné z: <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>. As accessed 2020-03-18.
42. Cai Q et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering. 2020. Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/340000976\\_Experimental\\_Treatment\\_with\\_Favipiravir\\_for\\_COVID-19\\_An\\_Open-Label\\_Control\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/340000976_Experimental_Treatment_with_Favipiravir_for_COVID-19_An_Open-Label_Control_Study).
43. Chen Ch et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020. Dostupné z: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v1.full.pdf>.
44. Shiraki K and Daikoku T: Favipiravir, an Anti-Influenza Drug Against Life-Threatening RNA Virus Infections. Pharmacol Ther . 2020 May;209:107512.
45. <https://www.prolekare.cz/covid-19/tocilizumab-v-terapii-tezkych-pripadu-covid-19-v-cem-spociva-jeho-potencial-a-ucinek-121822>
46. Xu X et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Dostupné z: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>
47. Luo P et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. J Med Virol. 2020. PMID: 32253759.
48. Michot JM et al. Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report. Ann Oncol. 2020. PMID: 32247642.
49. Zhang X et al. First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab. Blood Adv. 2020. PMID: 32243501.
50. Mihai C et al. COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD. Ann Rheum Dis. 2020. PMID: 32241792.
51. Cellina M et al. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. Diagn Interv Imaging. 2020. PMID: 32278585.
52. Ferrey AJ et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. Am J Nephrol. 2020. PMID: 32222713.



## PŘÍLOHA – KOMENTÁŘE K VYBRANÝM STUDIÍM

### Azitromycin:

#### Gautret P et al. (Int J Antimicrob Agents, 2020)

PMID: 32205204

- nerandomizovaná, otevřená studie se závěrem: HCQ je účinný v terapii COVID-19, přidání azitromycinu do kombinace s HCQ má synergický efekt: 5. den terapie bylo ve skupině pacientů léčených kombinací HCQ + azitromycin 100 %, ve skupině pacientů léčených monoterapií HCQ 50 % a v kontrolní skupině pouze 18,8 % pacientů s virologickou úzdavou
- komentář z portálu prolekare.cz (doporučujeme!) – viz <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
  - na populační úrovni: plošné použití azitromycinu je spojeno s rizikem rozvoje rezistence patogenů
  - přikláníme se spíše k individualizovanému přístupu k použití azitromycinu, rozhodnutí o použití je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře po zvážení poměru riziko/benefit
  - 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)

### Remdesivir:

#### Studie NCT04280705

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?intr=remdesivir&draw=2&rank=8>

Předběžné výsledky z této studie ukazují, že pacienti, kteří dostávali remdesivir, měli o 31 % kratší čas do zotavení než pacienti, kteří dostávali placebo ( $p < 0,001$ ). Konkrétně, medián doby do zotavení byl 11 dní u pacientů léčených remdesivirem vs. 15 dní u pacientů, kteří dostávali placebo. Úmrtnost ve skupině s remdesivirem byla nižší, nikoliv však statisticky významně (8 % vs. 11,6 %).

Z: [https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19?fbclid=IwAR1YXcmo3b\\_nrABI9mHn-DREiUaHbNe-Y4sOIDNb3SHgl2qpGkrxSAC1JdA](https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19?fbclid=IwAR1YXcmo3b_nrABI9mHn-DREiUaHbNe-Y4sOIDNb3SHgl2qpGkrxSAC1JdA)

### Studie NCT04292899

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899?intr=remdesivir&draw=2&rank=6>

Studie prokázala, že pacienti, kteří dostávali 10denní léčebný cyklus remdesiviru, dosáhli podobného zlepšení klinického stavu ve srovnání s těmi, kteří užívali 5denní léčebný cyklus. Další nálezy z této studie: ve výzkumné analýze této studie měli pacienti, kteří dostávali remdesivir do 10 dnů od nástupu příznaků, lepší výsledky ve srovnání s těmi, kteří byli léčeni po více než 10 dnech příznaků.

Z: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>

### Studie NCT04257656

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>

Do studie bylo zařazeno 237 dospělých pacientů hospitalizovaných s těžkým COVID-19 – 158 bylo randomizováno k terapii remdesivirem, 79 k podávání placebo. Mezi oběma skupinami nebyl patrný rozdíl v době do dosažení klinického zlepšení. Zkrácení doby do dosažení klinického zlepšení bylo pozorováno pouze u podskupiny pacientů, kterým byl remdesivir nasazen časně (do 10 dnů od prvních příznaků onemocnění) – nicméně, efekt nedosáhl statistické významnosti, tj. bude muset být potvrzen ve větších studiích. (Pozn. Studie byla předčasně ukončena pro nedostatečný nábor pacientů.)

Z: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext)

### Lopinavir/ritonavir:

#### Cao B et al. (N Engl J Med, 2020)

PMID: 32187464

- randomizovaná kontrolovaná studie se závěrem: lopinavir/ritonavir má zcela minimální vliv na klinické zlepšení, riziko úmrtí či virovou nálož u pacientů s COVID-19
- komentář ČOSKF:
  - pacienti zařazení do studie splňovali kritéria velmi těžce nemocných pacientů, o čemž svědčí vysoká mortalita v souboru
  - u pacientů léčených kombinací lopinavir/ritonavir byl zaznamenán trend k lepším výsledkům v parametrech hodnocených v rámci sekundárních cílů studie (konkrétně: nižší 28-denní mortalita, kratší doba hospitalizace na JIP, vyšší procento pacientů s klinickým zlepšením 14. den)
  - pokud byla terapie kombinací lopinavir/ritonavir zahájena do 12 dnů od počátku symptomů, byla u léčených pacientů zaznamenána nižší mortalita (viz post-hoc analýza) – nabízí se tedy otázka, zda by včasnější nasazení nebylo pro pacienty přínosem?
  - u pacientů léčených kombinací lopinavir/ritonavir bylo rovněž méně závažných komplikací (akutní renální selhání, sekundární infekce, potřeba neinvazivní nebo invazivní ventilace)
  - pravděpodobně cca 15 % pacientů dostávalo lopinavir/ritonavir do sondy – v takovém případě lze očekávat snížení biologické dostupnosti cca o 50 %, což může ovlivnit výsledky studie

## Tocilizumab:

- Michot JM et al. (Ann Oncol, 2020)**, PMID: 32247642  
**Mihai C et al. (Ann Rheum Dis, 2020)**, PMID: 32241792  
**Cellina M et al. (Diagn Interv Imaging, 2020)**, PMID: 32278585  
**Ferrey AJ et al. (Am J Nephrol, 2020)**, PMID: 32222713  
**Xu X et al. (J Med Virol, 2020)**, PMID: 32253759  
**Zhang X et al. (Blood Adv, 2020)**, PMID: 32243501

## Komentář ČOSKF:

Dosud byla publikována pouze retrospektivní sledování popisující zkušenosti s podáním tocilizumabu v rámci individuálních kazuistik nebo malých sérií kazuistik. Jednotlivé případy se vzájemně lišily svými charakteristikami (tíže nemoci, komedikace, komorbidity apod.) i typem a množstvím sledovaných parametrů (potřeba oxygenoterapie, provedená laboratorní vyšetření apod.). Také ne vždy bylo provedeno zobrazovací vyšetření plic. Tato sledování je proto nutno hodnotit uvážlivě a jejich závěry negeneralizovat.

- Často bylo pozorováno rychlé zlepšení radiologického nálezu na plicích.
- Často byl pozorován rychlý pokles horečky.
- Nebyly popisovány žádné závažné akutní nežádoucí účinky tocilizumabu (tj. ani těžké infekce, které by bylo možno připsat imunosupresivním vlastnostem léčiva).
- Z provedených sledování nelze odvodit cut-off hodnotu IL-6, která by byla spolehlivě využitelná při rozhodování o nasazení tocilizumabu.
- Hladina IL-6 měla u řady pacientů po nasazení tocilizumabu tendenci přechodně ještě více vzrůst (možné vysvětlení tohoto jevu: IL-6 is mainly eliminated via IL-6R-mediated clearance. Binding of TCZ to IL-6R inhibits receptor-mediated clearance of IL-6, leading to its accumulation in serum).
- Poznámka: Considering the long half-life time of TCZ and the saturate properties of receptor binding, the dose of TCZ could be reduced when repeated use.

## Favipiravir:

### Chen Ch et al. (2020)

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v1.full.pdf>

- FPV vs. umifenovir (Arbidol)
- komentář z webu prolekare.cz – viz <https://www.prolekare.cz/covid-19/favipiravir-v-terapii-covid-19-japonske-antivirotikum-jako-sance-i-pro-ceske-pacienty-121783>: Z výsledků citované klinické studie vyplývá, že by favipiravir mohl mít příznivý klinický účinek u pacientů s pneumonií vyvolanou COVID-19. Signifikantní účinek léku byl ale pozorován pouze u mírných případů onemocnění, v případě závažného průběhu byl efekt minimální. Favipiravir tak spíše účinkuje v počátečních fázích onemocnění a mohl by snižovat riziko přechodu do závažných forem doprovázených syndromem akutní dechové tísně (ARDS) a multiorgánovým selháním, které je u části pacientů s primárně mírnou formou pozorováno.



**Cai Q et al. (Engineering, 2020) – staženo z tisku!**

[https://www.researchgate.net/publication/340000976\\_Experimental\\_Treatment\\_with\\_Favipiravir\\_for\\_COVID-19\\_An\\_Open-Label\\_Control\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/340000976_Experimental_Treatment_with_Favipiravir_for_COVID-19_An_Open-Label_Control_Study)

- FPV p.o. + INF alfa inh. (35 pacientů) vs. LPV/RTV + INF alfa inh. (45 pacientů, kontrolní skupina)
- komentář z dtb Uptodate – viz McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Uptodate: In a study of patients with non-severe disease (including oxygen saturation >93 percent), use of favipiravir was associated with faster rates of viral clearance (median time to clearance 4 versus 11 days) and more frequent radiographic improvement (in 91 versus 62 percent by day 14) compared with lopinavir-ritonavir. However, other therapies were administered in this non-randomized, open-label study, so the results should be interpreted with caution given potential confounders.