

אינטראקציות בין תרופתיות - (nirmatrelvir/ritonavir) Paxlovid **המלצות להערכת הטיפול התרופתי בחולה הכרוני בקהילה**

ד"ר שירי גיא אלפנדרי, ממונה על הרוקחות הקלינית, מכבי שירותי בריאות, ד"ר לי גולדשטיין, יו"ר האיגוד הישראלי לפרמקולוגיה קלינית ומנהלת היחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי העמק, עפולה, פרופ' שרה אייל, בית הספר לרוקחות האוניברסיטה העברית י-ם.

תאריך עדכון: 20.1.2022

✓ ככלל, בבואך להוסיף PAX לחולה הכרוני, הסובל מקומורבידיות ונוטל תרופות יש לזכור כי לתרופה זו אינטראקציות בן תרופתיות מרובות, חלקן משמעותיות ומהוות התוויות נגד, וחלקן פחות חמורות ומצריכות הפחתת מינון ו/או מעקב אחר סימפטומים לת"ל או החמרה במצב המחלה הבסיסי. ישנן גם תרופות ללא אינטראקציה (מידע מפורט בטבלאות מטה)

✓ כשמדובר בחולה עם ריבוי תרופתי, תתכן השפעה מוגברת אדיטיבית שתצריך השהיית חלק מהתרופות, אשר כמונתראפיה אולי לא הייתה מתחייבת.

✓ **יחד עם זאת יש לזכור כי הטיפול בתרופה מיועד מראש לחולים בעלי סיכון למחלת COVID-19 חמורה ולכן חיוני להפעיל שיקול קליני למול הסיכון הזה.**

✓ כיוון שניהול האינטראקציות הללו עלול להיות מורכב מומלץ להיעזר ביעוץ מומחים לנושא: רוקחים קליניים ופרמקולוגים קליניים. מקורות מידע נוספים שיכולים לסייע בפרטי האינטראקציה:

- טבלת ההמלצות העדכנית שמתפרסמת ע"י ד"ר לי גולדשטיין, פרופ' מתי ברקוביץ וצוותם, שמובילים מטעם משרד הבריאות את הנושא.
- אתר <https://www.covid19-druginteractions.org> Liverpool
- טבלת ההמלצות הרצ"ב - המבוססת על מאגר האינטראקציות Liverpool, הנחיות ה-FDA, העלון הבריטי, הטבלה של ד"ר גולדשטיין וצוותה, והמלצות הליגה הישראלית לאפילפסיה. הטבלה מטה כוללת בנוסף גם הנחיות למעקב הולם אחר המטופל בהתייחס למחלות שכיחות בקהילה.

בחולים עבורם בוצע שינוי מינון או הפסקת טיפולים – ככלל, יש לחזור לטיפול סדיר 24 שעות לאחר המנה האחרונה של ה-PAX (למעט מספר החרגות – סומנו בצהוב זוהר בטבלה מטה*), אלא אם קבלו הנחיה אחרת מהרופא המטפל או שחל שינוי במצבם וזקוקים להתייעצות רפואי. כאשר מצבו של החולה מתחיל להשתפר.

*****הרחבה על מנגוני האינטראקציה בנספח שלאחר הטבלה**

<p>תרופות שהטיפול בהן מהווה התווית נגד למתן PAX</p>	<p>תרופות עם פוטנציאל לאינטראקציה משמעותית אשר סביר שיצריכו ניטור, החלפה או שינוי מינון או תזמון בנטילה (והתאמה מחדש של המינון עם סיום הטיפול ב-PAX)</p>	<p>פוטנציאל חלש לאינטראקציה - לא סביר שתוספת ניטור או התאמת מינון יידרשו</p>	<p>אין אינטראקציה בין תרופתית</p>	<p>הנחייה כללית</p> <p>סימון צהוב = החזרת טיפול שהושהה לשם מתן PAX לאחר משך זמן ארוך יותר מ- 24 שעות, שנקבע עבור כלל התרופות</p> <p>סימון תכלת - בהמשך בירור בבדיקה של פרופ' שרה אייל</p>	<p>טיפול תרופתי לפי מצבי מחלה שכיחים בקהילה</p>
<p>אין</p>	<p>Glibenclamide^{↑↓?} (Glyburide) Glimepiride[↓] Glipizide[↓] Nateglinide^{↓↑} Repaglinide[↑]</p> <p>Saxagliptin[↑] מינון יומי מקסימלי בשילוב 2.5 מ"ג</p>	<p>Pioglitazone</p>	<p>Acarbose Dapagliflozin Dulaglutide Empagliflozin Exenatide Insulin Linagliptin Liraglutide Metformin Sitagliptin Vildagliptin</p>	<p>עבור מרבית התרופות אין בעיה בשילוב, אך בשל השפעה משתנה של חלקן מומלץ ניטור רמות סוכר.</p> <p>יש להנחות מטופלים לשים לב לסימפטומים של היפרגליקמיה והיפוגליקמיה.</p> <p>במטופלים בשילוב טיפול פומי ואינסולין העוקבים אחר רמות מומלץ להתאים מינון האינסולין לפי מעקב עצמי ובהתאם להנחיית הרופא.</p> <p>*** יש לזכור כי במצבי חולי, בסיכון לדהידרציה, יש להשהות תרופות מסוימות מחשש לעלייה בסיכון לתופעות לוואי על רקע פגיעה כלייתית. תרופות אלה כוללות מטפורמין, מעכבי SGLT2 וסולפונילאוריאות</p>	<p>תרופות לאיזון רמות הגלוקוז</p>
<p>Lomitapid[↑] אין להשתמש יחד עם PAX מחשש לפגיעה כבדית</p> <p>Lovastatin[↑] Simvastatin[↑] בהפסקתם יש לחכות 12 שעות עד להתחלת PAX.</p> <p>החזרת טיפול לאחר 48 שעות</p>	<p>Atorvastatin[↑] ממליצים להשהות הטיפול ב-PAX</p> <p>Rosuvastatin[↑] יש הממליצים להפחית מינון רוזובסטטין ל- 10 מ"ג/יום</p>	<p>Ezetimibe</p>	<p>Bezafibrate Fluvastatin Pravastatin Fish oils Evolocumab</p>	<p>מומלץ להשהות הטיפול בסטטינים (מלבד pravastatin), אלא אם מדובר בחולה בסיכון גבוה, כגון לאחר אירוע קורונרי אקוטי, מוחי או התערבות כלי דם מ-6 השבועות האחרונים.</p> <p>יש לבצע הערכת סיכון-תועלת פרטנית</p> <p>החזרת הטיפול בסימבסטטין או לובסטטין לאחר 48 שעות ממנה אחרונה של PAX</p> <p>אין בעיה לשלב עם מעכבי PCSK9 פיבראטים, אזטרול ו/או חומצות שומן אומגה 3.</p> <p>*** מיופאתיה מדווחת גם כתופעת לוואי של הטיפול ב-PAX</p>	<p>תרופות לטיפול בדיסליפידמיה</p>

<p>Apixaban↑ ניתן לשקול הפחתת מינון ל- 2.5 מ"ג 2x ביום, או העברה לקלקסאן או eGFR>50 Dabigatran. התחל PAX 12 שעות לאחר הפחתת המינון או השינוי.</p> <p>Rivaroxaban↑ ניתן לשקול העברה לקלקסאן או eGFR>50 Dabigatran התחל PAX לאחר 24 שעות מהפסקת ריברוקסבאן</p> <p>Clopidogrel↓ יש להימנע מהשילוב רק בחולים בסיכון מוגבר לתרומבוזיס כגון במרחק של 4 שבועות מסטנט. במקרים אחרים הירידה באפקט יכולה להיות מתקבלת על הדעת.</p> <p>Ticagrelor↑ הפסק טיפול או אל תשלב עם PAX. ניתן לשקול החלפה ל Prasu gel בהיעדר התווית נגד</p>	<p>Acenocoumarol↓ יש לנטר INR</p> <p>Warfarin↓ יש לנטר INR</p> <p>Edoxaban↑ בחלק מהמקורות ישנה המלצה לשקול הפחתת מינון מ- 60 ל- 30 מ"ג</p> <p>Dabigatran↑↓? ככל הנראה אין השפעה משמעותית לאינטראקציה. אזהרה בחולים עם אס"כ מדרגה קלה עד בינונית. ב eGFR<50 אין לשלב עם PAX</p>		<p>Aspirin Prasugrel Dalteparin Enoxaparin Heparin Fondaparinux Dipyridamole</p>	<p>עבור תרופות מסוימות השילוב בגדר התווית נגד מוטנית (ראו הערות בצמוד לתכשיר הרלוואנטי) משמעות האנטראקציה יכולה להיות עלייה בסיכון לדימום או להפך - עלייה בסיכון לתרומבוזיס כתלות בסוג התכשיר.</p> <p>**בקבלת ההחלטה הטיפולית יש לקחת בחשבון את ההתוויה לטיפול בנוגד הקרישה והסיכון האישי לתרומבוזיס למול הסיכון למחלת COVID-19 חמורה.</p> <p>בחולים עם סיכון נמוך לתרומבואמבוליזם (פרפור פרודורים עם CHADSVASC לא גבוה) ניתן לשקול הפסקת טיפול נוגד קרישה למשך 5 ימים עם תוספת סיכון זניחה לאירוע תרומבואמבולי.</p> <p>במטופלים בנוגדי קרישה פומיים מסוג קומדין או סינטרום, תתכן ירידה בהשפעה שתבטא בירידה ב- INR ועלייה בסיכון לתרומבוזיס. מומלץ לטפל תחת ניטור, אך בתנאי בידוד זה יכול להתאפשר רק כשיש מכשיר ניטור ביתי, ובמקרים שניתן להזניח ירידה אפשרית קצרת טווח ביעילות- להמשיך קומדין / סינטרום כרגיל.</p> <p>*ניתן לשקול כחלופה זמנית העברה לקלקסאן, אך יש לקחת בחשבון מורכבות ביצוע ההזרקה בהדרכה מרחוק בחולה המבודד והמנוטר מרחוק.</p> <p>במטופלים עם AF הנוטלים Apixaban או Rivaroxaban עם GFR>50 ניתן כחלופה לשקול Dabigatran.</p> <p>הנחיות להעברה לקלקסאן (קובץ עזר)</p>	<p>נוגדי קרישה, נוגדי סטיות</p>
--	---	--	--	--	--

<p>Amlodipine↑ ככלל אין לשלב אמלודיפין עם PAX. יש להפסיקו ולהתחיל PAX לאחר 12 שעות. (ניתן לשקול במקרים מסוימים הפחתת מינון אמלודיפין ב-50%).</p> <p>Eplerenone Ivabradine</p> <p>Lercanidipine↑ אין לשלב לרקנדיפין עם PAX. אם מחליטים לשלב יש להפסיקו ולהתחיל PAX לאחר 12 שעות.</p> <p>Nifedipine↑ הפסקו והתחילו PAX לאחר 24 שעות.</p>	<p>Diltiazem↑ ניתן לשלב תוך מעקב אחר ל"ד ודופק מחשש לברדיקרדיה</p> <p>Doxazosin↑ Indapamide↑</p> <p>Labetalol↓ ככל הנראה אינטראקציה לא משמעותית. מעקב ל"ד</p> <p>Verapamil↑ לשקול הפחתת מינון ומעקב ל"ד ודופק מחשש לתת ל"ד וברדיקרדיה</p> <p>Sacubitril↑ ככל הנראה אינטראקציה לא משמעותית. מעקב ל"ד</p> <p>Terazosin↑</p> <p>Valsartan↑ מומלץ לעקוב ובמקרה של תת ל"ד להשהות הטיפול בו עד סיום הקורס הטיפולי ב-PAX</p>	<p>Isosorbide dinitrate</p>	<p>Amiloride Atenolol Bisoprolol Candesartan Captopril Carvedilol Cilazapril Clonidine Dopamine Enalapril Furosemide Hydralazine Hydrochlorothiazide Iloprost Lisinopril Methyldopa Metolazone Metoprolol Propranolol Ramipril Selexipag Sodium nitroprusside Spironolactone Timolol Treprostinil</p>	<p>לגבי תרופות רבות לא ידועה אינטראקציה כגון רוב חסמי ביטא, מעכבי ACE, ATII (למעט Valsartan) ומשתנים.</p> <p>חשוב לבדוק סטטוס לחץ הדם בחולים עם יל"ד בטרם יוסף PAX או יבוצע שינוי בטיפול. הטיפול עלול באופן נדיר כתופעת לוואי גם לגרום לעלייה בלחץ הדם.</p> <p>יש להנחות מטופלים לניטור עצמי של לחץ הדם. בנוסף, בחולים עם חשש שבהפסקת הטיפול תהיה עלייה משמעותית בלחץ הדם, יש לצייד בתרופה או הנחייה להעלאת מינון טיפול תרופתי אחר (כגון טיפול קיים בתרופות אחרות שאינן מהוות בעיה)</p> <p>לגבי חסמי תעלות סידן תתכן עליה משמעותית בהשפעתם. עבור אמלודיפין ולרקנדיפין יש להפסיקם ולהתחיל PAX לאחר 12 שעות.</p> <p>לגבי דילתיאזם – ניתן להמשיך תוך מעקב אחר לחץ דם ודופק (בשל עלייה בסיכון לברדיקרדיה)</p> <p>לגבי חסמי אלפא - תתכן עלייה בסיכון לתת לחץ דם ואורטוסטטיזם. יש לשים לב במיוחד בקשישים בסיכון לנפילות ובשילוב עם תרופות נוספות שיכולות לגרום לכך</p> <p>מומלץ לעקוב אחר ל"ד וסימנים של תת ל"ד או אורטוסטטיזם. לגבי חסמי סידן לשקול הפחתת מינון או השהיית הטיפול. במקרה של תת ל"ד – תדרש השהיית הטיפול בתרופות מהקבוצה הכתומה עדל לסיום הקורס הטיפולי ב-PAX.</p> <p>כאשר מטופל נוטל מספר תרופות יחד שהשפעתן יכולה לעלות יש לשקול האם כדאי להשהות טיפול כלשהו מחשש להשפעה אדיטיבית.</p>	<p>תרופות במערכת הקרדיווסקולארית לטיפול ביתר לחץ דם, מחלת לב איסכמית ואי ספיקת לב</p>
---	---	------------------------------------	--	---	--

				*** יש לזכור כי במצבי חולי בסיכון לדהידרציה יש להשהות תרופות מסוימות מחשש לעלייה בסיכון לת"ל על רקע פגיעה כלייתית. תרופות אלה כוללות מעכבי ACE, ATII ומשתנים (אם מיועדים לטיפול באס"ל יש להיוועץ ברופא המטפל)	
<p>Amiodarone↑ יש הממליצים להפסיק פרקור ולהתחיל PAX לאחר 24 שעות.</p> <p>Disopyramide↑</p> <p>Dronaderone↑ יש הממליצים להפסיק דרונדרון ולהתחיל PAX לאחר 24 שעות.</p> <p>Flecainide↑ Propafenone↑ Quinidine↑</p>	<p>Digoxin↑ חשש לברדיקרידיה בתנאי תפקוד כלייתי תקין ניתן להמשיך ולעקוב אחר המטופל. (לודא רמזים לשינויים בתפקוד הכליתי- כגון הפחתה משמעותית בשתייה עקב הקוביד) ויש המלצה להנחות את המטופל לשים לב לסימני חולשה, כאבי בטן, ראיה צהובה וכו')</p> <p>Lidocaine (Lignocaine)↑ Mexiletine↑</p>			<p>ככלל, אין לשלב תרופות אלה עם PAX מחשש להפרעת קצב.</p> <p>לגבי Amiodarone ו- Dronaderone – אם יש שיקול קליני להפסיקם – ניתן לתת PAX 24 שעות לאחר מכן.</p> <p>הערה: השהיית טיפול אנטיאריטמי בעל זמן מחצית חיים ארוך, ואז נטילת מעכב רק תביא לדעיכה איטית יותר ברמות התרופה האנטיאריטמית ולא תביא לחשיפה לרמות רעילות.</p> <p>לגבי דיגוקסין – בתנאי תפקוד כלייתי תקין ניתן להמשיך תוך מעקב אחר המטופל לסימני רעילות</p>	<p>תרופות אנטיאריטמיות</p>
<p>Pethidine (Meperidine) תרופה עם חלון תרפויטי צר - קיים חשש לדיכוי נשימתי. ניתן לתת PAX בחלוף 12 שעות ממתן אחרון של פטידין. בקהילה לא ניתן לעקוב אחר דיכוי נשימתי, לכן אין לשלב.</p> <p>Piroxicam מופיע כהתוויית נגד בהנחיות ובעלון לרופא של ritonavir, אך לא</p>	<p>Fentanyl↑ מומלץ שלא לשלב אלא אם ניתן לנטר המטופל. בקהילה לא ניתן לעקוב אחר דיכוי נשימתי, לכן אין לשלב.</p> <p>Hydrocodone↑↓ Hydromorphone↓ Metamizole=Dypiron</p> <p>Methadone↓ ייתכנו סימפטומי גמילה. מומלץ שלא לשלב אלא</p>	<p>Buprenorphine↑</p> <p>Codeine תתכן בסבירות נמוכה ירידה ביעילות קודאין על רקע עיכוב 2D6 שחיוני למעבר מקודאין למורפין – זה קורה בדר"כ במינון הגבוה של ריטונביר ולא סביר במינון הטיפולי בקוביד.</p>	<p>Aspirin [Analgesic] Celecoxib Diclofenac Ibuprofen Naproxen Nimesulide Paracetamol (Acetaminophen) Remifentanyl</p>	<p>עבור תרופות שכיחות רבות אין בעיה לשלב כגון פראצטמול NSAIDs ו- COX II ישנן תרופות שאסור לשלב מחשש לדיכוי נשימתי או הפרעות המטולוגיות.</p> <p>לגבי אופטלגין – משמש כאינדוסור בינוני של 3A4. הוחלט שאין צורך בהמלצות מיוחדות.</p> <p>בטיפול באופיואידים יש לעקוב אחר האפקט האנלגטי וסימנים לרעילות, כדון סדציה ולשקול בהתאם הפחתת מינון.</p> <p>מומלץ לשים לב לשילובי תרופות שיכולות יחד להעלות את הסיכון לדיכוי נשימתי כמו אופיואידים ובנזודאזפינים ולהקפיד לבצע הפחתת מינון.</p>	<p>משככי כאב</p>

<p>ברור מדוע אמור להיות מושפע היות והוא סובסטרט של CYP2C9..</p>	<p>אם ניתן לנטר המטופל. לכן אין לשלב בקהילה. Morphine Oxycodone↑ לעקוב אחר סדציה ולשקול הפחתת מינון</p>	<p>Tramadol↑↓</p>		<p>***שימו לב ש- NSAIDs הן תרופות שיש להשהות הטיפול בהן במצבי חולי בהם יש חשש לדהידרציה מחשש לאס"כ.</p>	
<p>יש להפסיק הטיפול בו התחלת PAX ל- 12 שעות בטרם התחלת PAX</p>	<p>Dutasteride↑ Doxazosin↑ Tamsulosin↑ בשל הספציפיות לפרוסטטה, ככלל ניתן להמשיך טיפול בו תוך מעקב ואזהרת המטופל. Terazosin↑</p>		<p>Finasteride</p>	<p>תתכן עלייה ברמתם, שיכולה להעלות סיכון לתת ל"ד. יש להשהות טיפול (בתנאי שהחולה אינו בסיכון לאצירת שתן) או להמשיך תוך מעקב אחר ל"ד, כתלות בסוג התכשיר.</p> <p>יש להנחות מטופלים למעקב ל"ד וליתר תשומת לב בשינוי תנוחה מחשש לאורטוסטטיזם.</p> <p>במטופלים הנוטלים יחד תכשירים נוספים שנטילתם יחד עם PAX יכולה להעלות את הסיכון לתת לחץ דם ואורטוסטטיזם מומלץ לשקול להשהות הטיפול בחסמי אלפא, גם אם כמונותראפיה ההמלצה הייתה רק לנטר לחץ דם, מחשש להשפעה אדיטיבית על הגברת הסיכון לתת לחץ דם, במיוחד בקשישים עם קומורבידיות וגורמי סיכון נוספים לנפילות. ברוב המקרים הפסקתם למספר ימים אינה מהווה בעיה/</p>	<p>תרופות לטיפול בהגדלה שפירה של הפרוסטטה</p>
<p>בעל מטבוליזם פעיל עם זמן מחצית חיים ארוך מאוד. Diazepam↑ Midazolam (oral)↑</p>	<p>Alprazolam יש להפחית מינון ב- 50% Brotizolam יש להפחית מינון ב- 50% Buspirone יש לשקול מינון מופחת של 2.5 מ"ג x 2 Clonazepam↑ לשקול הפחתת מינון</p>		<p>Lorazepam Oxazepam Melatonin</p>	<p>עבור תרופות מסוימות השילוב עם PAX בגדר התוויות נגד מחשש לעליה משמעותית בריכוז וסיכון לסדציה קיצונית ולדיכוי נשימתי</p> <p>במטופלים הנוטלים תרופות שאין לשלב עם PAX באופן קבוע, אין להפסיק בבת אחת, מחשש לסינדרום גמילה. יש מקורות שממליצים על הפחתת מינון תוך מעקב (קשה ליישום בקהילה)</p> <p>עבור תרופות שכיחות (עמודה כתומה) יש המלצה להפחית מינון ולעקוב אחר תופעות לוואי.</p>	<p>תרופות היפנוטיות וסדטיביות</p>

	<p>Clobazam ניתן לשלב בזירות ולשקול הפחתת מינון</p> <p>Midazolam (parenteral) ניתן לתת רק תחת השגחה וניטור למקרה של דיכוי נשימתי וסדציה. יש לשקול הפחתת מינון, במיוחד אם מדובר ביותר ממנה אחת.</p> <p>Zolpidem↑ ניתן לשלב עם PAX</p> <p>Zopiclone↑ יש לשקול הפחתת מינון. יש הממליצים על מינון יומי מקסימאלי 5 מ"ג</p>			<p>***יש לשים לב בהערכת הסיכון הכולל לדיכוי נשימתי וסדציה גם על רקע נטילת תרופות אחרות כגון אופיואידים</p> <p>מטופלים הנוטלים הטיפול ההיפנוטי/סדטיבי לסירוגין - יש להשהות הטיפול.</p>	
<p>Salmeterol אין לשלב בשל סיכון מוגבר לפלפיטציות, טאכיקרדיה והארכת QT. ניתן להפסיק ולהתחיל PAX בחלוף 12 שעות ממנה אחרונה.</p>	<p>Roflumilast↑ מומלץ לעקוב בשל עלייה אפשרית בסיכון לת"ל קרדיווסקולאריות</p> <p>Vilanterol↑</p>	<p>Aminophylline Theophylline↓</p>	<p>Acidinium bromide Formoterol Glycopyrronium bromide Indacaterol Ipratropium bromide Montelukast Olodaterol Roflumilast Salbutamol Tiotropium bromide Umeclidinium bromide Vilanterol</p>	<p>Salmeterol ככלל אין בעיה לשלב, למעט עם Salmeterol</p> <p>רמתן של חלק ממרחיבי הסימפונות ארוכי הטווח עלולה לעלות ולכן יש לשים לב לפלפיטציות ולטאכיקרדיה (יש לתת את הדעת לפוטנציאל להיפוקלמיה). תתכן גם הארכת QT שיש לקחת בחשבון בהערכת תיק כוללת)</p> <p>לגבי התכשיר Roflumilast (מעכב PDE4) – תתכן עלייה בסיכון לת"ל</p>	<p>תרופות לטיפול במחלות מערכת הנשימה, כולל משאפים Bronchodilators</p>

<p>Carbamazepine Cenobamate Everolimus↑ Phenobarbital (Phenobarbitone) Phenytoin Primidone</p>	<p>Clonazepam Clobazam↑ עלייה ברמות קלובזם. יש לעקוב אחר תופעות לוואי ולשקול הפחתת מינון. Ethosuximide Oxcarbazepine Eslicarbazepine Rufinamide Sultiame Tiagabine Valproate↓ תתכן ירידה בהשפעה Lamotrigine↓ ירידה ברמות למוטריג'ין בשל אינדוקציה של UGTs. על החולה להיות במעקב תוך כדי הטיפול ב-PAX (בעיקר לקראת סיום הטיפול) ושבוועיים לאחר סיום הטיפול.</p>	<p>Eslicarbazepine Perampanel</p>	<p>Brivaracetam Gabapentin Lacosamide Levetiracetam Pregabalin Retigabine Topiramate Vigabatrin Zonisamide</p>	<p>הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה מדגישה שאין להפסיק טיפול כרוני קיים בתרופות אנטיאפילפטיות לצורך תחילת טיפול ב-nirmatrelvir/ritonavir. מומלץ ליידע את הנוירולוג המטפל על התחלת הטיפול ב-PAX. לגבי הקבוצה האדומה - אין לתת טיפול בתכשירים אלו במקביל למתן PAX. בנוסף, יש להימנע משילוב תכשירים אלה עם PAX עד שבועיים מהפסקת השימוש בהם, זאת בשל השפעתם כאינדיוסורים של CYP3A4, אשר עלולה להוביל לכשל בטיפול האנטי ויראלי ולהתפתחות עמידות. midazolam במתן בוקאלי (Buccolam): אין לתת תרופה זו במהלך הטיפול ב-PAX ושלושה ימים לאחר סיום הטיפול ב-PAX. הנחייה למטופל: לגבי כל שאר התרופות: במידה וחלה עלייה בתדירות הפרכוסים או שהם מחמירים, על המטופל לפנות מידית לעזרה רפואית. יש להנחות את המטופלים לדווח על תופעות לוואי כגון נמנום, טשטוש, סחרחורת, שינויי מצב רוח, או כל אירוע חריג אחר.</p>	<p>תרופות אנטיאפילפטיות</p>
<p>St John's Wort אינדיוסר – יפחית מעילות הטיפול ב-PAX. האינטראקציה לא צפויה להיות משמעותית בתכשיר רמוטיב עם הרכב יומי של היפרפורין הנמוך מ-1 מ"ג/יום.</p>	<p>Bupropion↓ תתכן ירידה בהשפעה, אבל לא סביר שתהיה לה משמעות Clomipramine↑ עלייה בסיכון להארכת QT Imipramine↑ עלייה בסיכון להארכת QT Mirtazapine↑</p>	<p>Amitriptyline↑ Citalopram↑ Desipramine↑ Doxepin↑ Fluoxetine↑ Maprotiline↑ Mianserin↑ Nortriptyline↑ Paroxetine↑↓</p>	<p>Agomelatine Duloxetine Escitalopram Lithium Milnacipran Phenelzine Sertraline↑</p>	<p>מוצרי טבע על בסיס היפריקום (St John's Wort) אין לשלב עם PAX, מאחר ויכולים להפחית מעילות הטיפול ב-PAX ולגרום לעמידות. גם הפסקתן לא תמנע השפעה זו, ולכן מטופלים בהם, אינם מועמדים לטיפול ב-PAX, כמו גם מי שטופלו בהם והטיפול הופסק פחות משבועיים לפני התחלת הטיפול ב-PAX. פרט לכך, ככלל ההנחיה בשילוב PAX עם נוגדי דיכאון להמשיך בטיפול ולעקוב אחר תופעות לוואי.</p>	<p>תרופות לטיפול בדיכאון וחרדה</p>

<p>תכשיר רמוטיב מכיל 0.2% היפרפורין לפיכך לא אמורה להיות בעיה עם רמוטיב עד מינון של 500 מ"ג ליום, כמות ההיפרפורין היא 1 מ"ג</p>	<p>עלייה בסיכון להארכת QT. לאחר דיון ניתן לשקול הפחתת מינון למינימאלי למשך ימי הטיפול ב-PAX.</p> <p>Nefazodone↑ Reboxetine↑ לפי העלון אין לשלב Trazodone↑ בשל תיעוד ת"ל בשילוב, יש לשקול הפחתת מינון. ישנה עלייה בסיכון להארכת QT בשילוב. תת ל"ד וסחרחורת.</p>	<p>נצפתה ירידה ברמות במנגנון לא ידוע</p> <p>Venlafaxine↑ Vortioxetine↑</p> <p>עבור התרופות שנכללו בקטגוריה זו העלייה האפשרית ברמות</p> <p>לא צפויה לגרום להארכת QT</p>		<p>עבור נוגדי דיכאון טריציקליים – בעיקר ת"ל אנטיכולינרגיות כגון יובש בפה, טשטוש ראייה</p> <p>עבור SSRIs עלייה בסיכון לסינדרום סרטונרגי תרופות עבורן מצויין כי קיימת עלייה בסיכון להארכת QT, בהיעדר אפשרות לניטור אק"ג יש לשקול את גורמי הסיכון למול התועלת. הערה זו אינה כוללת תרופות מהקטגוריה הצהובה - עבורן גם אם תתכן עלייה בריכוז התרופה, היא ככל הנראה מתונה אם בכלל, ולא צפויה לגרום להארכת QT.</p> <p>עבור חלק מהתרופות ניתן לשקול הפחתת מינון.</p> <p>לגבי Trazodone - עלייה בסיכון לת"ל, הארכת QT, בחילה, סחרחורת, תת ל"ד וסינקופה. יש לשקול הפחתת מינון.</p>	
<p>Clozapine↑ Pimozide↑ Quetiapine↑ אין לשלב עם PAX. בנוסף לא ניתן להפסיק או Clozapine או Quetiapine בבת אחת מחשש לסימפטומי גמילה. ***למרות התווית נגד לפי הרשות האירופית לשילוב, בארה"ב ישנה המלצה להפחתת מינון Quetiapine לשישית. ב-UK מציינים כי עלייה ברמות Quetiapine יכולה לגרום לקומה.</p>	<p>Aripiprazole↑ Haloperidol↑</p> <p>Iloperidone↑ עלייה בסיכון להארכת QT. יש הממליצים על הפחתת מינון של 50%</p> <p>Perazine↑ Risperidone↑ Thioridazine↑ Ziprasidone↑ Zuclopenthixol↑</p>	<p>Chlorpromazine Levomepromazine e Paliperidone Perphenazine</p>	<p>Amisulpride Asenapine Fluphenazine Olanzapine Periciazine Pipotiazine Sulpiride Tiapride</p>	<p>ישנן תרופות שאין לשלב עם PAX מחשש לעלייה ברמות ות"ל חמורות, בכללן הארכת QT עבור חלקן אף לא ניתן להשהות הטיפול מחשש לסימפטומי גמילה בהפסקה פתאומית.</p> <p>עבור הקטגוריה הכתומה, ניתן לשקול להשתמש עם המלצה למעקב אחר ת"ל של אנטיפסיכטיים, ולשקול בהתאם הפחתת מינון.</p> <p>בחלק מהתרופות ישנה המלצה מראש להפחתת מינון. רצוי להתייעץ עם הפסיכיאטר המטפל.</p>	<p>תרופות אנטיפסיכטיות</p>

<p>Everolimus↑ Sirolimus↑</p>	<p>Ciclosporin (Cyclosporine)↑ Tacrolimus↑</p>	<p>Mycophenolate↓↑ Pirfenidone↓ לא סביר שתתרחש ירידה משמעותית ברמות תחת טיפול קצר ב-PAX</p>	<p>Adalimumab Azathioprine Basiliximab Methotrexate (rheumatoid arthritis)</p>	<p>צפויה עליה ברמה של תרופות מסוימות (קטגוריה אדומה וכתומה) תרופות אלה ניתן לשלב עם PAX רק תחת מעקב רמות – דבר שאינו ניתן לביצוע בחולה המבודד בקהילה, ולכן בחולים אלה יש להעדיף את התרופות החלופיות כגון Molnupiravir או Remdesivir.</p>	<p>תרופות מדכאות במערכת החיסון</p>
<p>Bosentan↑ אם רוצים לתת PAX יש להפסיק הטיפול בבוסנטן לפחות 36 לפני מתן PAX Sildenafil↑ אין לשלב מחשש לתת ל"ד, הפרעות בראייה, זיקפה ממושכת וסינקופה. Vardenafil↑ Tadalafil↑</p>	<p>Macitentan↑? Riociguat↑ יש לשקול הפחתת מינון מחשש לתת לחץ דם ולעקוב אחר המטופל</p>		<p>Ambrisentan Epoprostenol</p>		<p>תרופות לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי</p>
<p>Cisapride Domperidone</p>	<p>Aprepitant Granisetron Loperamide</p>		<p>Antacids Bisacodyl Cimetidine Esomeprazole Famotidine Lactulose Lansoprazole Magnesium salts (oral) Mesalazine Omeprazole Pantoprazole Prucalopride Ranitidine Senna Metoclopramide Ondansetron</p>	<p>*** ל-PAX ידועות ת"ל גאסטרואינטסטינליות כמו שינוי בחוש הטעם ושלשול.</p>	<p>תרופות לטיפול במחלות מערכת העיכול</p>

<p>Sildenafil↑ יש הממליצים על הפסקת הטיפול או הפחתת מינון 25 מ"ג/יום למשך 48 שעות</p> <p>Vardenafil↑ להפסיק 24 שעות לפני התחלת PAX. החזר טיפול רק לאחר 48 שעות מהמנה האחרונה של ה-PAX.</p>				<p>חשש מתת ל"ד וסינקופה ישנה מגבלת מינון ותדירות על מעכבי PDE5 בהתוויה זו. והמלצה למעקב אחר ת"ל.</p>	<p>טיפול ב- Drectile Dysfunction</p>
	<p>Fesoterodine↑ אין לעלות על מינון של 4 מ"ג/יום. אם ה-GFR<50 אין לשלב עם PAX</p> <p>Mirabegron↑ בתפקוד כבדי/ כלייתי תקין אין המלצה להפחתת מינון. בירידה בתפקוד כלייתי/כבדי יש להגביל למינון של 25 מ"ג פעם ביום. בנוכחות eGFR<30 / Child-Pugh Class B אין לתת בשילוב עם PAX</p> <p>Solifenacin↑ אין לעלות על מינון של 5 מ"ג/יום בשילוב עם מעכב חזק של מעכב חזק של 3A4. אם ה-GFR<30 אין לשלב עם PAX</p>		Trospium	<p>ישנן המלצות להתאמות מינון בתרופות בעמודה כתומה בשילוב עם PAX</p>	<p>תרופות לטיפול בשלפוחית רגיזה</p>

	Tolterodine אין לעלות על מינון של 2 מ"ג/יום (1 מ"ג x 2 או 2 מ"ג בשחרור מושהה) בשילוב עם מעכב חזק של מעכב חזק של 3A4. אם ה-GFR < 30 אין לשלב עם PAX אינטראקציה זו רלוואנטית יותר למי שהוא CYP2D6 "poor metabolizers"				
Colchicine↑ (AUCx2.5-3.5) בנוכחות כשל כלייתי / כבדי – אין לשלב עם PAX. חזרה למינון מלא רק 14 ימים לאחר הפסקת ה-PAX.			Allopurinol	ככלל אין לשלב PAX עם קולכיצין מחשש לת"ל חמורות ו/או מסכנות חיים בחולים עם ירידה בתפקוד כלייתי ו/או כבדי. אם יש אינדיקציה מאוד חזקה להמשך טיפול בקולכיצין, רק בתנאי של תפקוד כלייתי/כבדי תקין ניתן לשלב עד מינון יומי מקסימאלי של 0.5 מ"ג. חזרה למינון מלא רק 14 ימים לאחר הפסקת ה-PAX.	תרופות לטיפול בגאוט
		levothyroxine↓		תתכן ירידה ברמות הלבוטירוקסין, אך לא צפוי שבפרק הזמן הקצר תהיה לה משמעות קלינית. רצוי לעקוב אחר סימנים וסימפטומים של היפותירואידיזם	טיפול בהיפותירואידיזם
			Pramipexole Amantadine Levodopa Apo-morphine		תרופות לטיפול בפרקינסון
		Donepezil↑30% אין המלצה לשינוי מינון	Memantine Pyridostigmine	לא צפויה אינטראקציה בעלת משמעות קלינית.***יש לוודא כי המטופל מסוגל או נמצא בהשגחה בבידוד עם אדם שיכול להגיש לו את תרופותיו בהתאם להנחיות מבלי להסתכן בטעות וכן לעקוב אחר מצבו הרפואי.	תרופות לטיפול בדמנציה

<p>Rifampicin אין לתת PAX במטופלים שהיו על תרופה זו שבועיים לפני התחלת הטיפול ב-PAX בשל אינדוקציה אנזימטית וירידה ביעילות הטיפול ב-PAX עם חשש להתפתחות עמידות.</p> <p>Fucidic acid↑ אין להשתמש יחד מחשש להפאטוטוקסיות</p>	<p>Atovaquone↓ תתכן ירידה ביעילות המלרון. שקול שלא לתת PAX</p> <p>Bedaquiline↑ עקוב אחר תופעות לוואי</p> <p>Clarithromycin↑ מינון מקסימלי 1 גר' /יום. בGFR:30-60 הפחת מינון ב%50. שקול החלפה לאזטרומיצין או רוקסיטרומיצין</p> <p>Erythromycin↑ הפסק והתחל PAX לאחר 12 שעות. שקול חלופה – אזטרומיצין או רוקסיטרומיצין</p> <p>Rifabutin↑ הפסק והתחל PAX</p> <p>Telithromycin</p>	<p>Clindamycin</p>	<p>Amikacin Amoxicillin Ampicillin Azithromycin Capreomycin Cefalexin Cefazolin Cefepime Cefixime Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxone Chloramphenicol Ciprofloxacin Clavulanic acid Clofazimine Cloxacillin Cycloserine Dapsone Doxycycline Ertapenem Ethambutol Ethionamide Flucloxacillin Gentamicin Imipenem/Cilastatin Isoniazid Kanamycin Levofloxacin Linezolid Meropenem Metronidazole Moxifloxacin Nitrofurantoin Ofloxacin</p>		<p>אנטיביוטיקה</p>
---	--	--------------------	---	--	--------------------

			Para-aminosalicylic acid Penicillins Piperacillin Pyrazinamide Rifaximin Spectinomycin Streptomycin Sulfadiazine Tazobactam Tetracyclines Tinidazole Trimethoprim/Sulfamethoxazole Vancomycin		
	Griseofulvin Isavuconazole↑ אצל לי התווית נגד Itraconazole↑ מעכב חזק של 3A4, השפעתו יכולה להמשך חמישה ימים או יותר לאחר סיום הטיפול Ketoconazole↑ תתכן השפעה על הארכת QT. אצל לי התווית נגד Posaconazole מעכב חזק של 3A4, ממשיך לעכב את האנזים אפילו שבועיים לאחר הפסקתו		Amphotericin B Anidulafungin Caspofungin Fluconazole Micafungin Miconazole Nystatin Terbinafine	יש לעקוב אחר תופעות לוואי. יש להשלים ההערות בקבוצה זו	חומרים אנטיפטריטיים

	האזהרה חלה גם לגבי מי שסיים טיפול בשבועיים האחרונים Voriconazole↓				
	Desogestrel (COC) Drospirenone (COC) Ethinylestradiol Etonogestrel (vaginal ring) Gestodene (COC) Levonorgestrel (COC) Norethisterone [Norethindrone] (COC) Norgestimate (COC) Norgestrel (COC)		Desogestrel (POP) Drospirenone (HRT) Dydrogesterone (HRT) Estradiol Etonogestrel (implant) Levonorgestrel (Emergency Contraception) Levonorgestrel (HRT) Levonorgestrel (implant) Levonorgestrel (IUD) Levonorgestrel (POP) Medroxyprogesterone (depot injection) Medroxyprogesterone (oral) Norelgestromin (patch) Norethisterone [Norethindrone] (HRT) Norethisterone [Norethindrone] (IM depot injection)	ניתן לשלב אך יש ליטול אמצעי מניעה נוסף, לא הורמונאלי מחשש לירידה ביעילותן	גלולות למניעת HRT / היריון

			Norethisterone [Norethindrone] (POP) Norgestrel (HRT) Ulipristal		
	Triamcinolone	Budesonide (inhaled) Budesonide (oral/rectal) בשל עיכוב 3A4 במעיי צפויה עליה בריכוז הסיסטמי אך לאור פרק הזמן הקצר לא צפוי שתהיה לזה משמעותי קלינית.	Beclometasone Betamethasone Clobetasol Dexamethasone (low dose) Fludrocortisone Fluocinolone Fluticasone Hydrocortisone (oral or IV) Hydrocortisone (topical) Megestrol acetate Methylprednisolone (oral or IV) Methylprednisolone (topical) Mometasone Prednisolone Prednisone Testosterone	ככלל רמתם של סטרואידים סיסטמיים מסוימים יכולה לעלות, אך ניתן לשלב עם PAX תתכן עלייה בסיכון לת"ל, מומלץ לעקוב	קורטיקוסטרואידים
ado-trastuzumab emtansine ה-FDA ממליץ להחמנע מהשילוב ולחילופין מציע לדחות את הטיפול בקדסיילה, במידת האפשר, עד לסיום				כקבוצה, תרופות ביולוגיות לא צפויות להיות מושפעות באופן משמעותי מ-Paxlovid ואינן צפויות להשפיע על הטיפול בו במידה משמעותית יוצא דופן: קדסיילה (ado-trastuzumab emtansine).	תרופות ביולוגיות
				שרה בודקת לגבי חלון הזמנים ומתי החזרת טיפול	

האינטראקציה הפוטנציאלית עם ריטונוויר.					
Pazopanib				יש להרחיב הפירוט בקבוצה זו	תרופות לטיפול בסרטן
Elbasvir/Grazoprevir אין לשלב מחשש לפגיעה כבדית. ברשימה של לי ממליצים לתת ולעקוב תפקודי כבד	Ombitasvir/Paritaprevir/r Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir		Ledipasvir/Sofosbuvir Sofosbuvir Sofosbuvir/Velpatasvir	הועתק מהליברפול יש לבדוק את הקטגוריה	טיפול ב-HCV
Glecaprevir/Pibrentasvir				לפי משרד הבריאות מתן PAX בחולי HIV צריך להיעשות בהתייעצות עם הזיהומולוג המטפל. ***הסיווג בטבלה לקוח מאתר ליברפול. עפ"י המידע מהעלון של PAX: ככלל יש לציין כי שימוש ב-PAXLOVID עלול להוביל לסיכון לפתח עמידות למעכבי פרוטאז HIV בקרב אנשים עם זיהום HIV לא מבוקר (או לא מאובחן). חולים במשטרי HIV או HCV המכילים ritonavir או cobicistat צריכים להמשיך בטיפול שלהם. אין צורך בהתאמת מינון כאשר PAX ניתן יחד עם מוצרים אחרים המכילים ritonavir או cobicistat.	טיפול ב-HIV
	Atazanavir+ritonavir Atazanavir/cobicistat Darunavir + ritonavir Darunavir/cobicistat Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Efavirenz Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/	Albuvirtide Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Doravirine Doravirine/Lamivudine/Tenofovir-DF Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Emtricitabine/Tenofovir-DF	Abacavir Cabotegravir (oral) Cabotegravir/rilpivirine (long acting) Dolutegravir Dolutegravir/Lamivudine Dolutegravir/Rilpivirine Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine		

	<p>Tenofovir alafenamide</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir-DF</p> <p>Maraviroc</p> <p>Nevirapine</p>	<p>Fostemsavir</p> <p>Rilpivirine/ Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide Tenofovir-DF</p>	<p>Emtricitabine</p> <p>Etravirine</p> <p>Ibalizumab-uiyk</p> <p>Lamivudine</p> <p>Raltegravir</p> <p>Rilpivirine</p> <p>Zidovudine</p>		
--	---	--	---	--	--

מנגנוני האינטראקציה - הרחבה:

התכשיר PAXLOVID® מורכב משילוב של Nirmatrelvir (SARS-CoV-2 main protease inhibitor) ו-Ritonavir בחוזק 100 מ"ג (HIV-1 protease inhibitor ומעכב CYP3A4), אשר מוסף לתכשירי במטרה להעלות את הרמות של nirmatrelvir בדם ולהאריך את זמן מחצית החיים שלו. כיוון ש-ritonavir הוא מעכב חזק ופוטנטי של CYP3A4, התוויות הנגד לתכשיר כוללות מתן משולב עם תרופות המתפנות משמעותית ע"י CYP3A4, אשר עלייה בריכוז שלהן עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות ומסכנות חיים.

כמו כן ישנה התווית נגד לנטילה עם תרופות שהן משפיעות חזקות של CYP 3A4 מחשש לכשל טיפולי והתפתחות עמידות. עבור המטופלים בתרופות אלה מראש לא ניתן לתת PAX היות ודעיכת ההשפעה האינדוקטיבית יכולה להימשך מספר שבועות מהפסקתן (לרוב כשבועיים), וכן חלון הזמנים לטיפול ב-PAX כבר אינו רלוואנטי.

RITONAVIR:

Substrate of CYP3A4 (major), CYP1A2 (minor), CYP2B6 (minor), CYP2D6 (minor) , P-glycoprotein/ABCB1 (minor)

Inhibits CYP3A4 (strong), P-glycoprotein/ABCB1, CYP2D6 (weak), MRP2,

Induces CYP2B6 (moderate), UGT1A1 (moderate?), CYP1A2 (weak), CYP2C19 (weak), CYP2C9 (weak)

אינטראקציות על רקע מרכיב ה-ritonavir ב-Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir):

האינטראקציה העיקרית נובעת מעיכוב **משמעותי של ציטוכרום P-450 3A4**. זהו מסלול הפינוי העיקרי של תרופות רבות. לפיכך עבור תרופות מסוימות קיימות התוויות נגד לנטילה משותפת והנחייה להשהיית הטיפול בתרופה הקבועה או הנחייה לירידה במינונה. העיכוב מתחיל כבר ביום הראשון לשימוש בתרופה. פעילות האנזים באנשים מתחת לגיל 60 שאינם מאושפזים מתחדשת 1-3 ימים לאחר הפסקת PAX. באנשים מבוגרים יותר או בחולים קשים יתכן עיכוב ממושך יותר של CYP3A4.

מסלולי אינטראקציה נוספים ל-Ritonavir:

- **השפעה מעכבת חלשה על CYP2D6**
- **עיכוב P-glycoprotein/ABCB1 ו-MRP2/ABCC2** - יכול לגרום לעלייה ברמתן של תרופות מסוימות (מידע חלקי על סובסטרטים נמצא באתר: UCSF – FDA TRANSPORTAL <https://transportal.compbio.ucsf.edu/index> בלינק)
- **אינדוקציה חלשה של CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ואינדוקציה בינונית של CYP2B6** - תתכן ירידה ביעילות תרופות פעילות שעוברות מטבוליזם במסלול זה. לרוב אינטראקציה זו היא ברמת תשומת לב ורק במקרים מסוימים תצדיק לשקול חלופה, ניטור או חוסר התאמה של החולה למתן PAX כתלות ביחס סיכון / תועלת ביחס למחלות הבסיס. מצבים כאלה רלוואנטיים למשל במטופלים בתרופות עם חלון תרפויטי צר כגון נוגדי קרישה פומיים אנטאגוניסטים לויטמין K (קומדין או סינטרום). הפסקת האינדוקציה תתרחש כשבועיים מהפסקת הטיפול ב-PAX.
- **אינדוקציה של UGT1A1** – השפעה מקסימאלית לאחר מספר ימים, ולכן ייתכן שפחות רלוואנטיות לתרופות שאינן בעלות חלון תרפויטי צר. אינטראקציות על רקע זה לרוב לא

יצריכו שינוי טיפולי, אך מומלץ לעקוב קלינית אחר המטופל ליציאה מאיזון מחלותיו כגון אפילפסיה.

למידע מרוכז על סובסטרטים של אנזימי CYP450: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>

ככלל, מחלת COVID-19 יכולה להיות מלווה בשינויים פיזיולוגיים רבים, שמשפיעים גם על ספיגה, פיזור ופינוי תרופות. שינויים אלה יכולים להשפיע על פעילותן של תרופות מעבר לאינטראקציות הבין תרופתיות וגם להשפיע על תגובת החולים לתרופותיהם ולסטטוס איזון מחלותיהם. מצבי דלקת וזיהום כמו במחלת COVID-19 קשה, יכולים כשלעצמם להשפיע על הפרמקוקינטיקה של תרופות. מדובר בעיקר בתרופות שעוברות מטבוליזם ע"י אנזימי ציטוכרום P-450

אינטראקציה על רקע מצב חולי כללי

יש לזכור כי מלבד האינטראקציות של PAX התחלואה עצמה עלולה להשפיע על האיזון התרופתי: במצבי חולי קיים חשש מהתייבשות כתוצאה מהקאה/ שלשול ו/או חום. מצב כזה יכול להשפיע על הכליות, ובכדי להימנע מפגיעה כלייתית ועליה בסיכון לתופעות לוואי ישנן מספר קבוצות תרופתיות שיש להשהות⁵: סולפונילאוריאות, מטפורמין, מעכבי SGLT2, מעכבי ACE או ATII, דיורטיקה (אם בחולה אס"ל – יש להתייעץ עם הרופא) ו- NSAIDs. סימנים שיכולים להעיד על דהידרציה: צמא, עייפות חריגה, יובש בפה, כאב ראש, סחרחורת, עור יבש וקר, אי שקט, בלבול

ככלל, אם רוצים להוסיף Paxlovid לתרופה שהטיפול בה מהווה התווית נגד, יש להמתין 4 מחציות חיים בטרם יוסף ה-PAX. אולם ייתכנו חריגות בהתאם למופיע בטבלה מטה.

בבואנו להחזיר את הטיפול התרופתי עלינו להתחשב בקצב התאוששות הציטוכרום מההשפעה המעכבת (3-1 ימים), וכן לזכור כי במידה והרמות בדם של התרופה המוחזרת צריכות להגיע מחדש לשווי משקל, נדרשים לכך חמישה זמני מחצית חיים של התרופה. ייקח זמן של 5 מחציות חיים עד הגעה ל- STEADY STATE.

REFERENCES:

1. Liverpool group - COVID 19 Drug Interactions: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
2. FDA Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid 22.12.2021
3. 9.1.2022 הצעות לשימוש בפקסלוביד בחולה הכרוני – גרסה 4 פרופ' לי גולשטיין וחברים
4. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect, J Antimicrob Chemother doi:10.1093/jac/dkaa253
5. TYPE 2 DIABETES and SICK DAYS MEDICATIONS to PAUSE, This handout is in general accordance with 2018 Diabetes Canada Guidelines.
6. GOV UK Summary of Product Characteristics for Paxlovid, Updated 11 January 2022 <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-paxlovid/summary-of-product-characteristics-for-paxlovid>
7. Backman JT, Kivistö KT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. The area under the plasma concentration-time curve for oral midazolam is 400-fold larger during treatment with itraconazole than with rifampicin. Eur J Clin Pharmacol. 1998;54(1):53-58.
8. Greenblatt DJ. Evidence-based choice of ritonavir as index CYP3A inhibitor in drug-drug interaction studies. The Journal of Clinical Pharmacology. 2016;56(2):152-156.

9. Chow CR, Harmatz JS, Ryan MJ, Greenblatt DJ. Persistence of a Posaconazole-Mediated Drug-Drug Interaction With Ranolazine After Cessation of Posaconazole Administration: Impact of Obesity and Implications for Patient Safety. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(11):1436-1442.
10. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Ryan MJ, Chow CR. Sustained Impairment of Lurasidone Clearance After Discontinuation of Posaconazole: Impact of Obesity, and Implications for Patient Safety. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38(4):289-295.
11. Rohr BS, Mikus G. Proposal of a Safe and Effective Study Design for CYP3A-Mediated Drug-Drug Interactions. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2020;60(10):1294-1303

