

Midlertidig retningslinje for visitation og behandling med Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

Denne midlertidige retningslinje beskriver opsporing, visitation og behandling med det antivirale lægemiddel Paxlovid til behandling af covid-19. Retningslinjen er gældende i en begrænset periode og skal erstattes af en mere permanent retningslinje. Retningslinjen er foreløbigt gældende frem til udgangen af 2022.

Baggrund

Paxlovid (nirmatrelvir+ritonavir) er et antiviralt lægemiddel, som kan reducere risikoen for et alvorligt forløb af covid-19 hos personer i øget risiko. Behandling skal opstartes inden for 5 dage efter symptomdebut. Ud fra tilgængelige data vurderes det, at Paxlovid er en meget effektiv behandling af covid-19, som kan iværksættes uden indlæggelse af patienten.

Paxlovid indeholder nirmatrelvir og ritonavir. Det aktive indholdsstof i Paxlovid er nirmatrelvir, som virker ved at binde SARS-CoV-2 3CL protease, hvilket resulterer i et stop af den virale replikation. Ritonavir er en potent CYP3A4 hæmmer. Ritonavir er ikke aktiv mod SARS-CoV-2, men nedsætter metabolismen af nirmatrelvir og øger derved plasmakoncentrationen af nirmatrelvir.

Indeværende retningslinje beskriver en midlertidig organisering, hvor ansvaret for ordination af Paxlovid i opstartsfasen primært er placeret på infektionsmedicinsk afdeling, i tæt samarbejde med klinisk farmakologisk afdeling. Dette for at sikre erfaring med brugen af Paxlovid. Det er forventningen at ordination af Paxlovid gradvist kan overgå til almen praksis.

Det tilrådes, at de infektionsmedicinske afdelinger sikrer en løbende vidensopsamling, som kan anvendes til at evaluere erfaringerne med ordination og behandling med Paxlovid med henblik på en fremtidig organisering med udgangspunkt i almen praksis.

Denne retningslinje forventes opdateret senest ved udgangen af 2022.

Målgruppe for behandling

Behandling kan iværksættelse, når følgende 4 kriterier er opfyldt:

1. Positiv covid-19 test: PCR-test eller antigen/selv-test.
2. Betydelige symptomer på covid-19, som har varet i højst 5 dage.
3. Ingen kontraindikationer.
4. Patienten er i øget risiko for alvorligt forløb med covid-19. Vurdering af øget risiko sker i henhold til skema i Bilag 1.

Opsporing af patienter relevant for behandling

Patienten kan enten selv henvende sig til sundhedsvæsenet ved en positiv test for covid-19, eller en sundhedsperson kan kontakte patienten som følge af en positiv test.

Patienten kan henvende sig til almen praksis eller vagtlæge/1813 på baggrund af et positivt testresultat (PCR eller antigen) eller på baggrund af en besked fra Styrelsen fra Patientsikkerhed efter en positiv PCR-test, hvor det fremgår, at der kan være en relevant behandling og at patienten derfor hurtigst muligt skal kontakte læge. Ved kontakt til vagtlæge eller 1813 skal der så vidt muligt henvises til egen læge førstkommande hverdag under hensyn til at behandling skal iværksættes inden for 5 dage efter symptomdebut.

Den praktiserende læge kan ved information om et positivt PCR-svar tage kontakt til patienten, hvis lægen finder at patienten kunne have været i målgruppen,

Almen praksis/vagtlæge

Den praktiserende læge vurderer, hvorvidt en patient er i øget risiko og i målgruppen for behandling iht. Bilag 1. Lægen kan via telefon eller videokonsultation vurdere, om patienten har relevante symptomer på covid-19 og sikre sig, at symptomerne ikke har været mere end 5 dage.

Hvis der ikke er symptomer ved konsultationen, skal patienten informeres om at tage kontakt til den praktiserende læge, hvis der senere opstår symptomer. Sundhedspersoner i den kommunale sundhedspleje fx hjemmepleje, personale på plejehjem, institutioner og bosteder bør ligeledes tage kontakt til praktiserende læge, hvis en borger, som er testet positiv for covid-19, vurderes at kunne komme i betragtning til behandling.

Sygehus

Patienter, der er indlagt på sygehus og under indlæggelsen testes positiv for covid-19 kan ligeledes være i målgruppen for behandling med Paxlovid. Sygehuset er ansvarlig for at vurdere, om patienten er i målgruppen for behandlingen med lægemidlet og iværksætte behandling.

Visitation fra almen praksis til infektionsmedicinsk afdeling

Den praktiserende læge kan henvise patienter i målgruppen for behandling med Paxlovid til vurdering og eventuel ordination af behandling ved infektionsmedicinsk afdeling på Aalborg Universitetshospital, infektionsmedicinsk afdeling på Aarhus Universitetshospital, infektionsmedicinsk afdeling på Odense Universitetshospital, infektionsmedicinsk afdeling på Roskilde Sygehus samt flere afdelinger i Region Hovedstaden gennem CVI. Yderligere information om visitation kan findes på regionernes hjemmesider eller i nyhedsbreve mellem region og almen praksis:

- [Region Nordjylland](#)
- Region Midtjylland
- [Region Syddanmark](#)
- [Region Sjælland](#)
- [Region Hovedstaden](#)

Den praktiserende læge har selv mulighed for at ordinere Paxlovid, såfremt den pågældende læge har vurderet at patienten er inden for målgruppen, samt vurderet og håndteret eventuelle interaktioner med den øvrige medicinske behandling. Det kan eksempelvis være en ældre patient, hvor der ikke er behov for medicinændringer under Paxlovid behandling eller en patient, som selv doserer sin medicin, og som udelukkende skal holde pause med fx den daglige statin under Paxlovid behandlingen.

Henvisningen fra den praktiserende læge til infektionsmedicinsk afdeling sker elektronisk med eventuelt efterfølgende opkald til den pågældende afdeling for at sikre, at den videre proces forløber hurtigst muligt. I dialogen med patienten, afklarer henvisende læge, hvorvidt patienten skal kontaktes direkte eller om kontakten fra infektionsmedicinsk afdeling skal ske gennem en hjemmesygeplejerske, pårørende el. lign.

Følgende skal fremgå af henvisningen:

- Baggrund for, at patienten er vurderet i øget risiko og i målgruppe for Paxlovid.
- Yderligere relevante informationer, eksempelvis relevante diagnoser og sociale forhold.
- Kontaktoplysninger på patienten og/eller den person, der bistår patienten.
- Bekræftelse fra den henvisende læge, at FMK er opdateret, inklusive indikation for de ordinerede lægemidler.

Såfremt patienten visiteres fra lægevagt/1813/1818, vil den information, der tilgår den pågældende afdeling primært være baseret på patientens egne oplysninger, idet vagtlægen/1813/1818 ikke kan tilgå patienternes journal. Vagtlæge/1813/1818 har adgang til FMK, men har ikke det fulde kendskab til patienten til at sikre opdatering i FMK og skal så vidt muligt henvise til egen læge førstkommande hverdag.

Information til patienten

Den praktiserende læge informerer patienten om den videre proces iht. den regionale organisering. Regionen er ansvarlig for at have tilgængelig information til borgerne i målgruppen.

Dosis

En dosis består af nirmatrelvir 300 mg (2x 150 mg) + ritonavir 100 mg.

Nirmatrelvir er lyserøde, og ritonavir er hvide. Der tages derfor 2 lyserøde + 1 hvid tablet 2 gange dagligt (hver 12. time) i 5 dage. Ved eGFR 30-60 mL/min skal dosis af nirmatrelvir nedsættes til 150 mg (1 lyserød tablet). Ritonavir skal gives i den oprindelige dosis (1 hvid tablet).

Bivirkninger

Almindelige bivirkninger er generelt milde og forbigående. Der kan være smagsforstyrrelser, diarré, hypertension, muskelsmerter, opkast og hovedpine. Lægemidlet er under skærpet indberetning og alle bivirkninger herunder også formodede skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

Ordination og udlevering

Paxlovid kan ordineres via FMK og lægepraksissystemer, hvor det kan fremsøges som "Paxlovid, filmovertrukne tabletter, 100+150 mg, protease inhibitorer, (Pfizer)". Lægen har mulighed for at vælge den på forhånd defineret indikation "til behandling af COVID-19".

Lægemidlet må ikke hentes af patienten selv grundet smitterisiko, og skal afhentes af pårørende på apoteket eller udbringes. Paxlovid er gratis for patienten, men der er gebyr ved udbringning.

Andre behandlingsmuligheder

Hvis Paxlovid ikke er en mulighed for en patient fx pga. interaktioner, bør behandling med eksempelvis Lagevrio COVID-19 retningslinje (infmed.dk) eller Remdesivir COVID-19 retningslinje (infmed.dk) i henhold til retningslinjer fra Dansk Infektionsmedicinsk Selskab overvejes.

Kontraindikationer og forsigtighed

Paxlovid har mange lægemiddelinteraktioner, som skal håndteres i forbindelse med ordination. Der er risiko for alvorlige bivirkninger som følge af interaktioner med andre lægemidler og lægemidler, der metaboliseres af eller påvirker leverenzym CYP3A4 kan være kontraindiceret.

Se interaktionsliste og guide til de mest almindelige interaktioner i bilag 2.

Paxlovid bør ikke gives ved svær leversygdom (ex Child-Pugh Class C) eller svær nyreinsufficiens (eGFR under 30 mL/min).

Børn

Paxlovid bør ikke anvendes til patienter under 18 år.

Graviditet og amning

Paxlovid må ikke anvendes under graviditet.

Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv svangerskabsforebyggelse indtil minimum 4 dage efter sidste dosis Paxlovid.

Ammende kvinder skal ophøre amning under behandlingen til og med fire dage efter sidste dosis Paxlovid.

Gravide i særlig risikogrupper, som testes positiv for covid-19, bør konfereres og eventuelt henvises til obstetrisk afdeling til vurdering for behandling med et monoklonalt antistof. Se retningslinje fra DSOG på Håndtering af gravide positive for SARS-CoV-2.

Yderligere information

Sundhedsstyrelsen har udgivet fagligt notat, borgerpjece og studie gennemgang

Bilag 1 Skema til vurdering af patienter i øget risiko for alvorligt forløb med covid-19

Vurdering af øget risiko for alvorligt forløb med covid-19

Vurderingen af iværksættelse af behandling beror på en konkret lægefaglig helhedsvurdering af patientens samlede tilstand med udgangspunkt i følgende grupper:

		< 50		50-64		65-79		≥80	
Risikofaktorer*		ingen	1 eller flere	ingen	1 eller flere	ingen	1 eller flere	ingen	1 eller flere
Vaccinationsstatus	<6 mdr. siden booster	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Green
	>6 mdr. siden vaccination eller booster	Red	Red	Red	Red	Red	Green	Green	Green
	uvaccineret	Red	Red	Red	Green	Green	Green	Green	Green

*Af kroniske sygdomme og tilstande bør især følgende udløse overvejelse af behandling¹:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Kronisk nyresvigt (obs kontraindikation) • Dårligt reguleret diabetes • Alvorlig hjertesygdom • Svær lungesygdomme • Alvorlig kronisk leversygdom eller korttarmssyndrom • Udbredt (metastatisk) cancer, nylig eller aktuel behandling eller aktiv cancer | <ul style="list-style-type: none"> • Neurologisk sygdom med betydende funktionsnedsættelse • Svær psykisk sygdom, særligt svær skizofreni • Downs syndrom • Tilstande med nedsat immunforsvar grundet sygdom eller immunhæmmende behandling • BMI over 35 hhv. BMI over 30 og samtidig kronisk sygdom • Socialt udsatte, inklusiv personer med et misbrug, hjemløse og psykisk syge med multisygdom |
|--|---|

Behandling kan desuden overvejes hos patienter, der efter konkret individuel vurdering skønnes at være i særlig høj risiko for alvorligt forløb ifm. covid-19 infektion eksempelvis hæmatologiske patienter, organtransplanterede patienter og patienter med anden svær immunsuppression. Disse patienter forventes primært at skulle håndteres i sygehusregi.

¹ Jf. Sundhedsstyrelsens notat. ”[Personer med øget risiko ved COVID-19](#)”

Bilag 2: Interaktionsliste og guide til de mest almindelige interaktioner, Paxlovid

Nedenstående liste er baseret på produktresuméet fra EMA og andre kilder, og tilpasset danske forhold. Derved er det ikke en udtømmende liste.

Patienter der får behandling med specialist medicin, så som cancer behandling, immunhæmmende behandling eller antiviral behandling mod fx HIV eller Hepatitis C, eksperimentel medicin mm. bør konfereres med specialiseret afdeling.

● Kontraindikation/undgå kombination

△ interaktion kan være klinisk betydnende – *action needed* – se næste side for forslag for de mest almindelig brugte lægemidler

¥ interaktion er forventeligt ikke klinisk betydnende

P Pauser behandlingen

D reducer dosis

D↑ overvej at øge dosis

B risiko for bivirkninger – information til patient – dosisreduktion/pause ved behov

* rådgiv om andet antikonceptivt middel under behandlingen

Abemaciclib ●	Encorafenib ●	Paroxetin △ B
Afatinib ●	Ergonovine ●	Perikon ●
Alfuzosin ● P	Ergotamine ●	Phenobarbital ●
Alprazolam ●	Erythromycin △ B	Phenytoin ●
Amfetaminderivater ¥	Ethinyl estradiol △ *	Pimozid (Orap) ●
Amiodaron ●	Everolimus ●	Pravastatin △ P
Amitriptylin ●	Felodipin △	Prednisolone ¥
Amlodipin △ P	Fentanyl △	Primidone ●
Apalutamid ●	Fexofenadin △ B	Propafenon ●
Apixaban ●	Flecainid ●	Quetiapine ● P
Atorvastatin △ P	Fluoxetin △ B	Raltegravir ¥
Avanafil ● P	Fluticasonpropionat ¥	Rifabutin △ D
Bedaquilin ●	Fluvastatin △ P	Rifampicin ●
Bosentan ●	Fostamatinib ●	Riociguat ●
Budesonide ¥	Glecaprevir/pibrentasvir ●	Risperidon △ B
Buprenorfin △	Haloperidol △ P	Rivaroxaban ●
Bupropion ¥	Ibrutinib ●	Rosuvastatin △ P
Buspiron △ D	Imipramin ●	Salmeterol △ D
Carbamazepin (+analoger) ●	Itraconazol △ B	Sertralin ¥
Ceritinib ●	Ivabradine ●	Sildenafil ● P
Ciclosporin ●	Ketoconazol △ B	Simvastatin △ P
Clarithromycin △ B	Lamotrigine ●	Sulfa/trim ¥
Clopidogrel △	Levothyroxin ¥	Tacrolimus ●
Clozapin (Leponex) ●	Lomitapid (Lojuxta) ●	Tadalafil ● P
Colchicine ● P	Loratidin ¥	Ticagrelor ●
Dasatinib ●	Lovastatin △ P	Theophylline △ D↑
Delamanid ●	Lurasidon (Latuda) ●	Tramadol △
Dexamethasone ¥	Maraviroc ¥	Triamcinolone ¥
Diazepam ●	Metadon △ D↑	Triazolam △ D
Digoxin ¥	Methylergonovin ●	Vardenafil ●
Dihydroergotamin ●	Midazolam, iv/sc/im △ B	Venetoclax ●
Diltiazem △	Morfin ¥	Vinblastine ●
Divalproex ●	Neratinib ●	Vincristin ●
Domperidone ● P	Nifedipin △	Voriconazol ●
Dronedaron ●	Nilotinib ●	Warfarin △
Edoxaban ●	Nortriptylin ●	Zidovudine △ B
Efavirenz ¥	Oxycodon	Zolpidem ¥

Guide til mest almindelige interaktioner med Paxlovid

Paxlovid indeholder nirmatrelvir og ritonavir. Ritonavir er en stærk hæmmer af CYP3A. Riton-avir øger plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A.

Paxlovid er derfor kontraindiceret hos patienter der får lægemidler som:

- Har en høj grad af metabolisering af CYP3A4, hvor høje koncentrationer kan være livstruende.
- Er potente CYP3A4 induktorer og derved kan reducere effektiviteten af Paxlovid

Plasmakoncentrationerne af flere andre lægemidler kan også øges eller minskes, da Paxlovid har høj affinitet for flere enzymer involverede i metabolismen af lægemidler.

Blandt de 50 mest brugte lægemidler i Danmark er der særlig fire lægemiddelgrupper hvor man bør være opmærksom på interaktioner med Paxlovid: blodfortyndende, opioider, statiner og antihypertensiva.

<p>Blodfortyndende: Direkte Orale Antikoagulantia (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, dabigatran) og Ticagrelor: Plasmakoncentrationen kan øges, med blødningsrisiko som følge.</p> <p>Warfarin: Der kan komme ændringer i INR.</p> <p>Clopidogrel: plasmakoncentrationen af den aktive metabolit af clopidogrel kan mindskes, og dermed give en nedsat antitrombotisk effekt. Indikationen for clopidogrel kan have betydning for, hvorvidt denne interaktion vil være klinisk relevant.</p>	<p>Håndtering: Direkte Orale Antikoagulantia: Samtidig behandling med Paxlovid kan ikke anbefales. Overvej behandling med Lagevrio.</p> <p>Warfarin: Såfremt patienten er selvmonitorerende, kan hyppige INR-kontroller og eventuelle dosisjusteringer bruges. I andre tilfælde kan samtidig behandling ikke anbefales.</p> <p>Clopidogrel: Hvis clopidogrel bruges til forebyggelse af aterosklerotiske tilfælde kan patienten behandles med Paxlovid, men hvis patienten er i behandling med clopidogrel grundet indsat stent kan samtidig behandling ikke anbefales</p>
<p>Opioider: Plasmakoncentrationen af flere opioider (buprenorfin, fentanyl, tramadol, oxycodon) kan øges med risiko for bivirkninger, inklusiv respirationsdepression.</p> <p>Der er ikke interaktion med morfin.</p>	<p>Håndtering: Der anbefales en dosisreduktion, eks. en halvering af døgn dosis fra det døgn første dosis af Paxlovid gives. Gennembrudssmerter kan håndteres med p.n. medicin. Normal dosis kan genoptages 3 dage efter Paxlovid er afsluttet. Eventuelle smerteplastre (buprenorfin og fentanyl) bør fjernes 24 timer før opstart af Paxlovid – overvej om behandling kan udskydes.</p>
<p>Statiner: Plasmakoncentrationen af de fleste statiner kan øges. (Simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.)</p>	<p>Håndtering: Det anbefales at pausere statiner fra det døgn første dosis af Paxlovid gives, og genoptage behandling 3 dage efter Paxlovid er afsluttet.</p>
<p>Antihypertensiva: Plasmakoncentrationen af de fleste calciumantagonister kan øges. (Amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin)</p> <p>Der er ikke interaktion med ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptorblokkere.</p>	<p>Håndtering: Interaktionen kan håndteres gennem at pausere calciumantagoniser fra det døgn første dosis af Paxlovid gives, og genoptage behandling 3 dage efter Paxlovid er afsluttet.</p>