

MEZIOBOROVÉ STANOVISKO

k použití antivirotik v prevenci progresu covidu-19 (20.4.2023)

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP
Společnost všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP
Sdružení praktických lékařů ČR (SPL)
Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) ČLS JEP
Česká internistická společnost (ČIS) ČLS JEP
Česká odborná společnost klinické farmacie (ČOSKF) ČLS JEP

Antivirotika působící proti SARS-CoV-2 jsou účinným nástrojem k omezení následků pandemie covidu-19. Mají různou strukturu a mechanismus účinku. V klinických studiích prokázaly účinnost také proti progresi covidu-19 do závažné formy vyžadující hospitalizaci u osob ve zvýšeném riziku závažného průběhu onemocnění, pokud jsou podány včasné fázi nákazy. Antivirotika nejsou náhradou vakcinace proti covidu-19, která je stále nejvýhodnějším způsobem k získání specifické imunity. Očkování včetně posilujících dávek je třeba i nadále doporučovat zejména seniorům a osobám s oslabenou imunitou či komorbiditami. Výše uvedené odborné společnosti se shodly na upravených doporučeních, které reagují na současný stav proočkování a promořenosti populace a charakter onemocnění vyvolaného aktuální variantou omikron.

I. Vysoké riziko progresu (indikační kritéria)

Ve vysokém riziku progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace jsou pro účely indikace antivirotik proti SARS-CoV-2 pacienti, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií:

A. věk \geq 65 let

B. závažná porucha imunity:

- transplantace solidního orgánu
- příjemci T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR T-lymfocyty) nebo transplantace kostní dřeně (do 2 let od transplantace nebo na trvalou imunosupresivní léčbu)
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
- biologická terapie zaměřená na B lymfocyty
- dlouhodobá terapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (či ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu) nebo léčba dalšími imunosupresivními léky (například azathioprinem, cyklofosfamidem)
- závažné primární imunodeficity (jako jsou vrozené agamaglobulinémie, běžný variabilní imunodeficit, Wiskottův-Aldrichův syndrom)
- pokročilá HIV infekce (absolutní počet CD4+ lymfocytů méně než 200/ μ l).

C. závažné chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci

- progredující plicní fibróza
- cystická fibróza
- non-CF bronchiektázie
- chronická obstrukční plicní choroba III - IV
- těžké astma (závažnost diagnózy stanovena specialistou)

C. Kombinace komorbidit – současně nejméně 3 komorbidit z následujícího výčtu:

- index tělesné hmotnosti (BMI) \geq 35 kg/m²

- věk ≥ 55 let a současně léčená arteriální hypertenze
- věk ≥ 55 let a současně index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob)
- jaterní cirhóza
- diabetes mellitus léčený PAD či inzulínem
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci a léčbě specialisty (neuvedené ve skupině C)
- plicní hypertenze
- obstrukční a centrální spánková apnoe
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména primární trombofilie D68.5 (rezistence aktivovaného proteinu C, nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu); jiné trombofilie D68.6 (antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant); opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání

II. Použití antivirotik v prevenci progresu covidu-19

Antivirotika nirmatrelvir/ritonavir, molnupiravir nebo remdesivir by měla být poskytnuta pacientům s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, pokud splňují současně všechna následující kritéria:

- jsou ve vysokém riziku progresu do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace dle bodu I. (včetně osob dříve očkovaných proti covidu-19)
- dospělí od 18 let věku; v případě remdesiviru také pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)
- do 5 dnů od nástupu příznaků covidu-19
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby)
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá

III. Způsob použití kombinace nirmatrelvir/ritonavir

1. Léčivý přípravek PAXLOVID se podává v dávce 300 mg nirmatrelviru (tedy dvě 150mg potahované tablety) současně se 100mg ritonaviru (jedna 100mg tableta) každých 12 hodin po dobu 5 dnů; lze užívat s jídlem nebo bez jídla, tablety se polykají celé, nemají se žvýkat, kousat ani drtit.
2. PAXLOVID se nedoporučuje užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci, pokud jeho podání nevyžaduje klinický stav.
3. Kontraindikací podání přípravku PAXLOVID je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženou v přípravku. Dále je podání přípravku PAXLOVID kontraindikováno při současném užívání některých léčivých přípravků z důvodu závažných lékových interakcí (podrobnosti jsou uvedeny v SPC přípravku PAXLOVID).
4. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min) je nutno dávku snížit: každých 12 hodin se užívá jedna růžová tableta se 150 mg nirmatrelviru spolu s jednou bílou tabletou se 100 mg ritonaviru. Přípravek PAXLOVID nemá být dle SPC podáván pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min). Pokud přínos pro takového pacienta převyší případné riziko, lze užít první den jednu dávku 300 mg

nirmatrelviru se 100mg ritonaviru, od 2. do 5. dne pak jednou denně 150mg nirmatrelviru a 100mg ritonaviru, v případě dialýzy se podá po jejím skončení.

5. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třídy A nebo B) není potřebná úprava dávky; PAXLOVID nemá být podáván pacientům s těžkou poruchou funkce jater.
6. Přípravek PAXLOVID má četné lékové interakce, které je nutné vždy před zahájením léčby ověřit v SPC a případně upravit ostatní medikaci. Podrobnější informace k interakcím obsahuje příloha č.1 tohoto stanoviska.

IV. Způsob použití molnupiraviru

1. Léčivý přípravek LAGEVRIO lze použít pouze u pacienta, který nemůže užívat přípravek PAXLOVID z důvodu lékových interakcí či jiné kontraindikace.
2. LAGEVRIO se podává v dávce 800 mg (tedy čtyři 200mg tablety) každých 12 hodin po dobu 5 dnů, lze užívat s jídlem nebo bez jídla, tablety se polykají celé, nemají se otevírat, drtit ani žvýkat.
3. Kontraindikací podání přípravku LAGEVRIO je těhotenství a kojení a hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženo v přípravku.
4. Dávky přípravku LAGEVRIO není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost. Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.
5. Indikující lékař je povinen
 - a. informovat pacienta, že mu bude poskytnut neregistrovaný léčivý přípravek, a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby,
 - b. upozornit pacientku na neznámá rizika léčivého přípravku LAGEVRIO při užívání v těhotenství a při kojení a před předepsáním vyloučit možné těhotenství. Ženy v plodném věku musí po dobu léčby a 4 dny po poslední dávce přípravku LAGEVRIO používat účinnou antikoncepci.

V. Způsob použití remdesiviru

1. Léčivý přípravek VEKLURY je schválen k použití u
 - a. dospělých a pediatrických pacientů (ve věku nejméně 4 týdny s tělesnou hmotností nejméně 3 kg) s pneumonií vyžadující doplňkovou oxygenoterapii (kyslík o nízkém nebo vysokém průtoku nebo jinou neinvazivní ventilaci na začátku léčby) – není předmětem tohoto stanoviska
 - b. dospělých a pediatrických pacientů (s tělesnou hmotností nejméně 40 kg), kteří nevyžadují doplňkovou oxygenoterapii a u nichž je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění covid-19 (dle bodu I.)
2. V indikaci dle bodu V.1.b se VEKLURY podává v intravenózní infuzi takto: 1. den jednorázová úvodní dávka 200 mg remdesiviru, 2. a 3. den dávka 100 mg jednou denně.
3. Kontraindikací podání přípravku VEKLURY je hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženou v přípravku.
4. V těhotenství lze remdesivir použít pouze tehdy, když tuto léčbu vyžaduje klinický stav ženy. Ženy ve fertilním věku musejí během léčby používat účinnou antikoncepci. K použití v době kojení je nutné posouzení přínosu kojení pro dítě a léčby pro kojící matku.
5. Remdesivir se nedoporučuje podávat pacientům s eGFR < 30 ml/min, pokud přínos pro pacienta nepřevyšuje případné riziko. Podávání remdesiviru nemá být zahájeno u pacientů s hladinou ALT \geq 5krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot.

VI. Společná ustanovení

1. Při výběru vhodného antivirotika se zohlední účinnost dosažená v randomizovaných klinických studiích (redukce relativního rizika hospitalizace: nirmatrelvir 89 %, remdesivir 87 %, molnupiravir 30 %), kontraindikace a potenciální lékové interakce.
2. Přípravky PAXLOVID a LAGEVRIO jsou předepisovány na elektronický recept. Přípravek VEKLURY je aplikován v infuzních místech nebo za hospitalizace. Infuze jsou poskytovány v prostorách vyčleněných pro pacienty s respirační nákazou SARS-CoV-2 s použitím adekvátních osobních ochranných pomůcek.
3. Dokončení úplné 5denní léčebné kúry se po zahájení léčby přípravkem LAGEVRIO či PAXLOVID doporučuje i v případě, že bylo nutné pacienta hospitalizovat kvůli rozvoji závažného nebo kritického průběhu onemocnění covid-19. V případě podávání přípravku VEKLURY a rozvoje pneumonie vyžadující doplňkovou oxygenoterapii se pokračuje v léčbě do celkového počtu 5 dnů.
4. Osoby, kterým byla podána antivirotika proti covidu-19, pokračují v dodržování zásad izolace.
5. Antivirotikum není účelné předepisovat dříve než za 3 měsíce od předchozího podání, protože pozitivita PCR může přetrvávat řadu týdnů, reinfekce jsou v průběhu 3-6 měsíců od předchozí nákazy vzácné a pokud k nim dojde, průběh bývá mírný. Výjimkou mohou být osoby se závažnou poruchou imunity a někteří pacienti vyžadující hospitalizaci.
6. Osoby po prodělaném covidu-19, které užívali profylakticky antivirotikum, by si měly v odstupu doplnit očkování, pokud ho nemají úplné, a to za 3-6 měsíců po onemocnění.

MUDr. Pavel Dlouhý, předseda SIL

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., předseda SVL

MUDr. Petr Šonka, předseda SPL

prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D., předsedkyně ČPFS

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, předseda ČIS

PharmDr. Jana Gregorová, PhD., předsedkyně ČOSKF

Příloha č. 1 Management lékových interakcí léčivého přípravku PAXLOVID

Před zahájením léčby přípravkem PAXLOVID je nutné ověřit možné interakce s ostatními pacientem užívanými léky v SPC, v níže uvedených tabulkách, na webové stránce Databáze lékových interakcí DrugAgency (<https://lekoveinterakce.cz>), na stránce Liverpoolské univerzity (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>) či konzultací klinického farmakologa nebo klinického farmaceuta (<https://www.coskf.cz/pracoviste>). Řada interakcí je klinicky nevýznamná. U těch potenciálně závažných se u souběžně užívaného léčiva sníží dávka nebo se přechodně vysadí, návrat k původní léčbě je možný 72 hodin od poslední dávky Paxlovidu. Pokud není přechodné vysazení možné, pak je nutné použít jiné antivirotikum. V běžné praxi je třeba věnovat pozornost zejména těmto skupinám léků či diagnóz (následující přehled i tabulky slouží jako vodítka a nejedná se úplný seznam všech interakcí):

- **analgetika:** fentanyl, oxykodon, tramadol – snížit dávku na polovinu, sledovat míru sedace, event. použít jiné antivirotikum; **opioidní antagonisté:** naldemedin, naloxegol – použít jiné antivirotikum
- **antiarytmika:** amiodaron, digoxin, dronedaron, flekainid, ivabradin, propafenon - použít jiné antivirotikum
- **antiepileptika, antikonvulziva:** fenobarbital, fenytoin, karbamazepin - použít jiné antivirotikum
- **antihistaminika:** fexofenadin, loratadin, rupatadin – přechodně vysadit
- antihypertenziva – **blokátory vápníkových kanálů:** amlodipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, nitrendipin – snížit dávku na polovinu; lerkanidipin, eplerenon – použít jiné antivirotikum

- **antikoagulancia a antitrombotika:** apixaban, dabigatran, rivaroxaban, warfarin – použít jiné antivirotikum, klopidogrel, tikagrelor – použít jiné antivirotikum nebo převést na prasugrel
- **antipsychotika:** brexpiprazol – sledovat klinický účinek, zvážit snížení dávky; kariprazin, klozapin, lurasidon, quetiapin, sertindol – použít jiné antivirotikum
- **antivirotika proti HIV a HCV:** proteázové inhibitory atazanavir, darunavir, tenofovir alafenamid fumarát (TAF), glecaprevir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprevir – použít jiné antivirotikum
- **benigní hypertrofie prostaty:** alfuzosin, silodosin, tamsulosin – přechodně vysadit
- **benzodiazepiny, hypnotika:** alprazolam, zolpidem – snížit dávku na polovinu; klonazepam, diazepam, perorální midazolam – použít jiné antivirotikum
- **bronchodilatans:** salmeterol – použít buď formoterol nebo jiné antivirotikum
- **erektilní dysfunkce:** avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil – přechodně nepoužívat
- **hyperaktivní močový měchýř:** darifenacin, fesoterodin, solifenacin, tolterodin – přechodně vysadit
- **imunosupresivní léky:** takrolimus, sirolimus, cyklosporin a další – kontaktovat specialistu
- **nesteroidní protizánětlivé léky:** piroxikam – použít jiný nesteroidní protizánětlivý lék (NSA)
- **protinádorové léky:** opatření podle charakteru protinádorového léku (viz tabulka č. 2)
- **statiny:** atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin – přechodně vysadit

Tabulka č. 1: Důležité interakce přípravku PAXLOVID – běžná terapie

Léčivo	Hlavní indikace	Doporučení
alfuzosin	benigní hypertrofie prostaty	přechodně vysadit
alprazolam	benzodiazepin	snížit dávku alprazolamu na polovinu
amiodaron	antiarytmikum	použít jiné antivirotikum
amlodipin	antihypertenzivum	snížit dávku na polovinu
apixaban	antikoagulans	použít jiné antivirotikum
atorvastatin	hypolipidemikum	přechodně vysadit
avanafil	erektilní dysfunkce	přechodně vysadit
brexpiprazol	antipsychotikum	snížit dávku na polovinu
bupiron	anxiolytikum	snížit dávku na 2,5 mg denně
cilostazol	klaudikace	snížit dávku na 50mg 2x denně
clonazepam	benzodiazepin	použít jiné antivirotikum
clopidogrel	antitrombotikum	použít jiné antivirotikum
dabigatran	antikoagulans	použít jiné antivirotikum
dapoxetin	předčasná ejakulace	přechodně vysadit
darifenacin	hyperaktivní močový měchýř	přechodně vysadit
diazepam	benzodiazepin	použít jiné antivirotikum
digoxin	kardiakum	použít jiné antivirotikum
diltiazem	antihypertenzivum	snížit dávku na polovinu
domperidon	nauzea a zvracení	přechodně vysadit
dronedaron	antiarytmikum	použít jiné antivirotikum
edoxaban	antikoagulans	snížit dávku na 30 mg denně
eletriptan	migréna	přechodně vysadit, lze použít sumatriptan
eluxadolin	syndrom dráždivého tračníku	použít jiné antivirotikum
eplerenon	srdeční selhání	použít jiné antivirotikum
felodipin	antihypertenzivum	snížit dávku na polovinu
fenobarbital	antikonvulzivum, hypnotikum	použít jiné antivirotikum
fentanyl	opioidní analgetikum	snížit dávku na polovinu, sledovat míru sedace
fenytoin	antiepileptikum	použít jiné antivirotikum
fesoterodin	hyperkativní močový měchýř	snížit dávku na 4 mg denně
flekainid	antiarytmikum	použít jiné antivirotikum

guanfacin	ADHD	snížit dávku o 50 %
ivabradin	angina pectoris	použít jiné antivirotikum
karbamazepin	antiepileptikum	použít jiné antivirotikum
kariprazin	antipsychotikum	použít jiné antivirotikum
klarithromycin	antibiotikum	použít azitromycin
klonazepam	benzodiazepin	použít jiné antivirotikum
klopidogrel	antitrombotikum	použít jiné antivirotikum, převést na prasugrel
klozapin	antipsychotikum	použít jiné antivirotikum
kodergokrin	sympatoliticum a vazodilatans	přechodně vysadit
kolchicin	dnavá artritida	použít jiné antivirotikum
lerkanidipin	antihypertenzivum	použít jiné antivirotikum
lomitapid	hypolipidemikum	přechodně vysadit
loratadin	antihistaminikum	přechodně vysadit
lurasidon	antipsychotikum	použít jiné antivirotikum
metamfetamin	droga (Pervitin)	použít jiné antivirotikum
metamizol	analgetikum	přechodně neužívat
midazolam perorální	benzodiazepin	použít jiné antivirotikum
naldemedin	obstipace indukovaná opioidy	použít jiné antivirotikum
naloxegol	obstipace indukovaná opioidy	použít jiné antivirotikum
nifedipin	antihypertenzivum	snížit dávky na polovinu
nitrendipin	antihypertenzivum	snížit dávky na polovinu
oxykodon	opioidní analgetikum	snížit dávku na polovinu, sledovat míru sedace
piroxicam	nesteroidní antirevmatikum (NSA)	použít jiné NSA
primidon	antiepileptikum	použít jiné antivirotikum
propafenon	antiarytmikum	použít jiné antivirotikum
quetiapin	antipsychotikum	použít jiné antivirotikum
ranolazin	angina pectoris	použít jiné antivirotikum
rifabutin	antituberkulotikum	snížit dávku rifabutinu na 150 mg denně
rifampicin	antituberkulotikum, antibiotikum	použít jiné antivirotikum
risperidon	antipsychotikum	snížit dávku risperidonu o ¼ až ½
rivaroxaban	antikoagulans	použít jiné antivirotikum
rosuvastatin	hypolipidemikum	přechodně vysadit
rupatadin	antihistaminikum	přechodně vysadit
salmeterol	bronchodilatans	použít jiné antivirotikum
sertindol	antipsychotikum	použít jiné antivirotikum
silodosin	benigní hyperplázie prostaty	přechodně vysadit
sildenafil	erektilní dysfunkce	přechodně vysadit
simvastatin	hypolipidemikum	přechodně vysadit
solifenacin	hyperaktivní močový měchýř	snížit dávku na 5 mg denně
tadalafil	erektilní dysfunkce	přechodně vysadit
tamsulosin	benigní hypertrofie prostaty	přechodně vysadit
tikagrelor	antitrombotikum	použít jiné antivirotikum, převést na prasugrel
tolterodin	hyperaktivní močový měchýř	přechodně vysadit
tramadol	analgetikum	snížit dávky na polovinu
třezalka tečkovaná	rostlinný přípravek	vysadit
varденаfil	erektilní dysfunkce	přechodně vysadit
verapamil	antihypertenzivum	snížit dávky na polovinu
warfarin	antikoagulans	použít jiné antivirotikum
zolpidem	hypnotikum	snížit dávky na polovinu

Tabulka č. 2: Důležité interakce přípravku PAXLOVID - speciální léčiva

Léčivo	Hlavní indikace	Doporučení
abemaciklib	karcinom prsu	snížit dávku o 30–50 %
akalabrutinib	chronická lymfocytární leukémie	použít jiné antivirotikum
apalutamid	karcinom prostaty	použít jiné antivirotikum
axitinib	karcinom ledviny	snížit dávku na 2mg 2x denně
bosentan	plicní arteriální hypertenze	použít jiné antivirotikum
bosutinib	chronická myeloidní leukémie	přechodně vysadit
brigatinib	karcinom plic	snížit dávku na 50 %
ceritinib	karcinom plic	snížit dávku na 450 mg denně
cyklosporin	imunosupresivum	snížit dávku o 80% a monitorovat hladiny
dabrafenib	maligní melanom, karcinom plic	snížit dávku o 25 – 33 %
dasatinib	chronická myeloidní leukémie	snížit dávku na 20–40 mg denně
eliglustat	Gaucherova nemoc	použít jiné antivirotikum
entrectinib	nádory plic a GIT	snížit dávku na 100 mg denně
erlotinib	karcinom plic	snížit dávku od 30–50 %
enzalutamid	karcinom prostaty	použít jiné antivirotikum
everolimus	karcinom prsu, ledviny	použít jiné antivirotikum
ibrutinib	lymfom, chronická lymfatická leukémie	přechodně vysadit / snížit na 140 mg denně
irinotekan	kolorektální karcinom	přechodně vysadit
kabazitaxel	karcinom prostaty	snížit dávku o 25 %
kabozantinib	karcinom ledvin, jater, štítné žlázy	snížit dávku na 20-40 mg
kobimetinib	melanom	použít jiné antivirotikum
lapatinib	karcinom prsu	snížit dávky na 500 mg denně
neratinib	karcinom prsu	použít jiné antivirotikum
nilotinib	chronická myeloidní leukémie	použít jiné antivirotikum
olaparib	karcinom slinivky, prsu, vaječníků	snížit dávku na 150 mg 2krát denně
palbociklib	karcinom prsu	snížit dávku na 75 mg denně
ponatinib	leukémie	snížit dávku na 30 mg denně
ribociklib	karcinom prsu	snížit dávku na 200 mg denně
riociguát	plicní arteriální hypertenze	použít jiné antivirotikum
ruxolitinib	polycytémie, myelofibróza	snížit dávku o 50 %
selperkatinib	karcinom plic, štítné žlázy	snížit dávku o 50 %
sildenafil	plicní hypertenze	použít jiné antivirotikum
sirolimus	imunosupresivum	monitorovat hladiny
sonidegib	karcinom BCC	snížit dávku na 200 mg ob den
sunitinib	karcinom ledviny, GIST	titrovat dávku na 37,5 mg denně či méně
tadalafil	plicní hypertenze	snížit dávku na 20 mg denně
tamoxifen	karcinom prsu	použít jiné antivirotikum
temsirolimus	karcinom ledviny, lymfom	snížit dávku na 12,5 mg denně
toremifen	karcinom prsu	použít jiné antivirotikum
venetoklax	chronická lymfocytární leukémie	použít jiné antivirotikum
vinblastin	cytostatikum	přechodně vysadit
vinflunin	karcinom močového ústrojí	přechodně vysadit
vinkristin	cytostatikum	přechodně vysadit
vinorelbin	karcinom plic, prsu, prostaty	přechodně vysadit
voxelotor	srpkovitá anémie	snížit dávku na 1000 mg denně