

Übersicht zentral beschaffter Arzneimittel zur (Off-label) Behandlung von COVID-19 (Stand: 31.03.2020)

Arzneistoff (FAM®)	Zugelassene Indikationen	t _{max} /HWZ/therapeutische und toxische Plasmakonzentrationsbereiche	Test-Dosierungen aus klinischen Studien bei COVID-19 (Beispiele)	Ausgewählte Nebenwirkungen laut Fachinformation ^a	Absolute Kontraindikationen laut Fachinformation ^b	Ausgewählte relevante Wechselwirkungen (Fachinformation, ABDA-Datenbank)	Anmerkungen zum Monitoring und zu Warnhinweisen
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) [1]	HIV-1 Infizierte	<u>Lopinavir:</u> 4 h/5 – 6 h <u>Ritonavir:</u> 2 h/3 – 5 h	<u>Tag 1 – 14:</u> 2 x tgl. 400 mg Lopinavir/ 100 mg Ritonavir [2]	<u>Sehr häufig (≥ 10 %):</u> Diarrhö, Infektionen obere Atemwege, Übelkeit <u>Häufig (≥ 1 %):</u> Abgeschlagenheit, Angioödem, Angstzustände, Blutbildveränderungen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Erbrechen, Hepatitis Infektionen untere Atemwege, Kopfschmerzen/Migräne, Muskelschmerzen, Neuropathie Pankreatitis, Schlaflosigkeit Urtikaria [u. a.]	Ko-Medikation mit AM, deren Clearance stark von CYP3A4 abhängig ist. Schwere Leberinsuffizienz	Lopinavir und Ritonavir sind potente CYP3A4-Inhibitoren. ▼ <u>Kontraindiziert:</u> Colchicin, Terfenadin, Pimozid, Lovastatin, Simvastatin, Ivabradin, Midazolam, Triazolam, Ranolazin, Vardenafil [u. a.] ▼ <u>Vorsichtshalber kontraindiziert:</u> Antiarrhythmika, Domperidon, Lercanidipin, Nisoldipin, Quetiapin, Sildenafil [u. a.]	*Blutbildkontrollen (u. a. Leukozyten, Neutrophile, CRP, α-Amylase, BZ, HbA _{1c} , AST, ALT, γ-GT) *Lymphknotenschwellung?

						<p>▼ <u>Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen:</u> Atorvastatin, Faktor-Xa-Inhibitoren, Rosuvastatin [u. a.]</p>	
Favipiravir (=Favilavir; Avigan®) [3]	Pandemie- Influenza- Virus- Infektionen	1 h/ 4,6 ± 1,2 h ^c	<p><u>Tag 1:</u> 2 x tgl. 1600 mg <u>Tag 2 bis 5:</u> 2 x tgl. 600 mg [3]</p>	<p><u>Häufig (≥ 1 %):</u> Durchfall Hypertriglyceridämie Hyperurikämie</p>	Schwangerschaft	<p>▼ <u>Harnsäureanstieg im Blut:</u> Theophyllin</p>	<p>▼ Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.</p>
Camostat (Foipan®) [4] ^d	Chronische Pankreatitis, postoperativ e Reflux- ösophagitis	40 min/ 100 ± 40 min/C _{max} des aktiven Metaboliten nach 1 x 200 mg Camostat mesylat p.o., 5 gesunde Erwachsene: 87,1 ± 29,5 ng/mL	<p><u>Tag 1 – 5:</u> 3 x tgl. 200 mg [5]</p>	<p><u>Schwerwiegend (Häufigkeit unbekannt):</u> Anaphylaktischer Schock, Thrombozytopenie, Hyperkaliämie, hepatische Dysfunktion</p>	Reflux von Magensäure, schwerwiegende Pankreatitis	<p>Keine Angaben in der Fachinformation.</p> <p>Wechselwirkungen auf das Kinin-Kallikrein-System sowie auf die Gerinnungskaskade sind nicht ausgeschlossen.</p>	<p>▼ <u>Überempfindlichkeitsreaktionen?</u></p> <p>*Kaliumwerte</p> <p>*Leberenzyme (AST, ALT, γ-GT)</p>
Hydroxy- chloroquin (Quensyl® u. a.) 200 mg Hydroxychloroquinsulfat entsprechen	RA, SLE, Malariapropylaxe und - therapie	2,4 – 3,2 h/ dosisabhängig 5 bis etwa 43 Tage/ ther.: 0,1 – 0,5 mg/L; tox.: ab 0,5 – 0,8 mg/L [9]	<p><u>Tag 1:</u> 2 x tgl. 400 mg -sulfat <u>Tag 2 – 5:</u> 2 x tgl. 200 mg [2] oder 3 x tgl. 200 mg über 10 Tage</p>	<p><u>Sehr häufig (≥10%):</u> Bauchschmerzen, Übelkeit</p> <p><u>Häufig (≥ 1%):</u> Affektlabilität, Appetitlosigkeit, Blähungen,</p>	Retinopathie, Makulopathie, Glukose-6-Phosphat- Dehydrogenase- Mangel, Erkrankungen des blutbildenden Systems,	<p>▼ <u>QT-Zeit-Verlängerung:</u> Antiarrhythmika, Antidepressiva, Chinolone, Domperidon, H₁-Antihistaminika, Lithiumsalze,</p>	<p>▼ <u>Anzeichen einer Intoxikation:</u> Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krämpfe, Herzrhythmus- störungen, Herz- Kreislauf-Versagen.</p>

155 mg Base [6]				<p>Diarrhöen (Gewichtsverlust), Hautausschlag, Kopfschmerzen, Verschwommen sehen</p> <p>Häufigkeit nicht bekannt: bei chronischer Gabe Kardiotoxizität (Kardiomyopathien)</p>	<p>Myasthenia gravis, Stillzeit, Kinder <6 Jahren (<35 kg KG)</p>	<p>Makrolide (Azithromycin u.a.), Neuroleptika [u.a.]</p> <p>▼ <u>Agranulozytose:</u> Clozapin</p>	<p>▼ Dosisreduktion auf max. 3mg/kg/KG bei einer eGFR <30ml/min [7]</p> <p>*Bestimmung von CK und LDH im Blut vor Therapiebeginn [7]</p> <p>*eGFR-Monitoring [7]</p> <p>*EKG-Überwachung, besonders bei Risikofaktoren (kardiovaskuläre Erkrankungen, Behandlung mit anderen QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen)</p>
Chloroquin (Resochin® in DE a. H., u. a.) [8]	RA, SLE, Malariaprop hylaxe und - therapie	3 h/dosis- abhängig 30 – 60 Tage/ ther.: 0,02 – 0,5 mg/L; tox.: ab 1 mg/L [9]	<u>Tag 1 – 7 bis 10:</u> 2 x tgl. 500 mg -phosphat [2]	<p><u>Häufig (> 1 %):</u> Appetitslosigkeit, Abdominale Schmerzen, Diarrhöen mit Gewichtsverlust, Erbrechen, Sehstörungen, Übelkeit</p> <p>Häufigkeit nicht bekannt: bei chronischer Gabe</p>	<p>Retinopathie, Gesichtsfeld- einschränkungen, Glukose-6-Phosphat- Dehydrogenase- Mangel, Myasthenia gravis, Schwangerschaft, Stillzeit</p>	<p>▼ <u>QT-Zeit- Verlängerung:</u> Antiarrhythmika, Antidepressiva, Chinolone, Domperidon, H₁-Antihistaminika, Lithiumsalze, Makrolide (Azithromycin u. a.), Neuroleptika [u. a.]</p>	<p>▼ <u>Anzeichen einer Intoxikation:</u> Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krämpfe, Herzrhythmus- störungen, Herz- Kreislauf-Versagen.</p> <p>▼ Dosisreduktion auf max. 3 mg/kg KG bei einer eGFR < 30 ml/min [7]</p>

				Kardiotoxizität (Kardiomyopathien)			*Bestimmung von CK und LDH vor Therapiebeginn [7] *eGFR-Monitoring [7] *EKG-Überwachung, besonders bei Risikofaktoren (kardiovaskuläre Erkrankungen, Behandlung mit anderen QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen)
--	--	--	--	---------------------------------------	--	--	--

Disclaimer. Die AMK übernimmt keinerlei Gewähr für die inhaltliche Vollständigkeit und Aktualität dieser Informationen. Haftungsansprüche gegen die AMK, welche sich auf Schäden infolge der Nutzung dieser Informationen beziehen, sind grundsätzlich ausgeschlossen. Vor (off label!) Anwendung der einzelnen Arzneistoffe sollte eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung, auch auf Basis der jeweils aktuellen Fachinformation erfolgen. Die AMK behält sich vor, die Inhalte dieser Tabelle ohne gesonderte Ankündigung zu aktualisieren.

Abkürzungen. ALT, Alanin-Aminotransferase; AM, Arzneimittel; AST, Aspartat-Aminotransferase; BZ, Blutzucker; CK, Creatin-Kinase; C_{max} , maximale Plasmakonzentration; CRP, C-reaktives Protein; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA_{1c}, glykosiliertes Hämoglobin; HIV, Humanes Immundefizienz-Virus; HWZ, Plasmahalbwertszeit; kg, Kilogramm; KG, Körpergewicht; LDH, Lactatdehydrogenase; max., maximal; RA, rheumatoide Arthritis; SLE, systemischer Lupus erythematoses; ther., therapeutisch ; t_{max} , Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration; tox., toxisch; γ -GT, γ -Glutamyl-Transferase

*Monitorisierungsmaßnahmen; ▼ Warnhinweise

^aAufgrund des kurzzeitigen Einsatzes dieser Arzneistoffe bei COVID-19 werden primär die Nebenwirkungen gelistet, die sehr häufig/häufig auftreten.

^bAufgrund des schwerwiegenden Verlaufs von COVID-19 und des kurzzeitigen Einsatzes dieser Arzneistoffe, sollte eine individuelle Risiko-Nutzenabwägung stattfinden.

^cDie pharmakokinetischen Daten beziehen sich auf die Initialdosis von zweimal täglich 1600 mg am ersten Tag der Therapie [3].

^dZusätzlich haben wir die aktuelle japanische Fachinformation von 2019 mittels *DeepL* ins Englische übersetzt und mit der englischen Version von 2009 abgeglichen.

Referenzen

1. Fachinformation. Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2019. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Deutschland. Zulassungsnummer(n): EU/1/01/172/004, EU/1/01/172/005, EU/1/01/172/007, EU/1/01/172/008.
2. ASHP. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 3/24/2020. 2020. <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>. Accessed 24.03.2020.
3. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Report on Deliberation Results: Avigan Tablet 200 mg. Tokyo, Japan. 2014. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>. Accessed 31.03.2020.
4. Summary of Product Characteristics (SmPC). Foipan Tablets 100 mg. Ono pharmaceutical Co., LTD. Osaka, Japan. 2009. <http://www.shijiebiaopin.net/upload/product/201272318373223.PDF>. Accessed 30.03.2020.
5. The Impact of Camostat Mesilate on COVID-19 Infection (NCT04321096). Denmark. 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321096?term=Camostat+mesylate&draw=2&rank=1>. Accessed 30.03.2020.
6. Fachinformation. Quensyl 200 mg Filmtabletten. Stand: April 2019. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland. Zulassungsnummer: 6584604.00.00.
7. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J et al. Sicherheitsmanagement der Therapie mit Antimalariamitteln in der Rheumatologie: Interdisziplinäre Empfehlungen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. Z Rheumatol. 2020;79:186-94. doi:<https://doi.org/10.1007/s00393-020-00751-0>.
8. Fachinformation. Resochin Tabletten 250 mg, Resochin junior Tabletten 81 mg. Stand: Februar 2019. Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland. Zulassungsnummer(n): 6070271.01.00, 6070271.00.00.
9. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, Iwersen-Bergmann S. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1,100 drugs and other xenobiotics. Crit Care. (submitted).