

PRINCIPALI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DI NIRMATRELVIR/RITONAVIR (Paxlovid®)
messe a disposizione dei prescrittori da parte del Gdl regionale sul trattamento farmacologico di COVID-19

La Tabella elenca le principali interazioni farmacologiche ad oggi descritte per Paxlovid® che possono causare eventi avversi clinicamente rilevanti. Il GdL ha deciso di dividere in due gruppi i farmaci che, associati a Paxlovid®, provocano/possono provocare eventi avversi gravi in base alla possibilità o meno di sospenderli per la durata del trattamento antivirale. La suddivisione nei due gruppi è stata fatta non esclusivamente sulla base dell'entità dell'interazione dimostrata o prevista, ma anche considerando il contesto clinico e organizzativo nel quale avviene attualmente la prescrizione, anche al fine di poter somministrare Paxlovid® il più precocemente possibile.

Parte A	
Farmaci che <u>NON possono/NON è opportuno sospendere</u>	Farmaci che <u>possono essere sospesi per un breve periodo</u>
<p>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</p> 	<p>La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:</p> 
Amiodarone	Alfuzosina
Apixaban	Astemizolo
Bosentan	Atorvastatina
Carbamazepina	Avanafil
Chinidina	Colchicina
Clopidogrel nelle 6 settimane successive a PTCA o in paz. ad alto rischio trombotico	Clorazepato
Clozapina	Derivati dell'ergotamina - diidroergotamina, - ergonovina, - ergotamina, - metilergonovina
Dabigatran	Diazepam (come sedativo)
Diazepam (a scopo antiepilettico)	Estazolam
Digossina	Flurazepam
Divalproex	Iperico
Dronedarone	Lomitapide
Encainide	Lovastatina o prodotti a base di monacolina veg.
Edoxaban	Petidina
Fenitoina	Piroxicam

	
Fenobarbital	Rosuvastatina
Flecainide	Silodosina
Ivabradina	Simvastatina
Lamotrigina	Tamsulosina
Lurasidone	Terfenadina
Pimozide	Triazolam
Propafenone	Vardenafil
Quetiapina	
Ranolazina	
Riociguat	
Rivaroxaban	
Salmeterolo	
Ticagrelor (post PTCA o in paz. ad alto rischio trombotico)	
Sildenafil (ipertensione polmonare)	
Warfarin	

Parte B	
<p>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche avvertenze</p> 	
Alprazolam	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di alprazolam, pertanto considerare l'opportunità di ridurre la dose del farmaco durante il trattamento con Paxlovid® e nei 3 gg successivi.
Amlodipina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di amlodipina, pertanto la dose del farmaco deve essere dimezzata durante il trattamento con Paxlovid® e nei 3 gg successivi.
Antidepressivi - amitriptilina, - desipramina, - fluoxetina, - imipramina - nortriptilina, - paroxetina,	Imipramina: la concentrazione plasmatica ↑ per cui l'associazione deve essere monitorata con molta attenzione per il rischio di aumento del QT. Amitriptilina, nortriptilina, desipramina, fluoxetina e paroxetina: le concentrazioni plasmatiche possono ↑, ma non in modo rilevante per cui non è raccomandata una riduzione della dose, ma un attento monitoraggio degli eventi avversi.
Claritromicina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica della claritromicina del 30% ciò non richiede abitualmente una riduzione della dose se non si spera il dosaggio di 1 g nelle 24 ore. La dose va comunque ridotta in presenza di insuff. renale seguendo l'RCP.



Contraccettivi combinati contenenti Etinilestradiolo	L'interazione ↓ le concentrazioni plasmatiche dell'Etinilestradiolo e ciò può essere responsabile di spotting e non garantire l'efficacia anticoncezionale. Si raccomanda di associare un metodo anticoncezionale di barriera fino alla mestruazione successiva.
Desametasone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di desametasone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Diltiazem	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di diltiazem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Fentanyl	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fentanyl, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Fexofenadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fexofenadina.
Loratadina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di loratadina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Metadone	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di metadone e richiedere un aggiustamento della dose.
Nifedipina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di nifedipina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed eventualmente ridotto il dosaggio.
Prednisolone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di prednisolone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Sildenafil	Sildenafil (utilizzato per la disfunzione erettile) in associazione a Paxlovid® deve essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 25 mg in 48 ore.
Tadalafil	Tadalafil (per la disfunzione erettile) associato a Paxlovid® deve essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 10 mg ogni 72 ore.
Tamsulosina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di tamsulosina, pertanto non deve essere superata la dose di 0,4 mg/die e deve essere monitorata la pressione arteriosa.
Teofillina	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di teofillina e richiedere un aggiustamento della dose.
Ziprasidone	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di ziprasidone, pertanto il farmaco deve essere utilizzato con molta attenzione e debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
Zolpidem	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di zolpidem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed in particolare l'eventuale maggior effetto sedativo.

Parte C Farmaci di uso specialistico**La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata**

Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 moderato/forte, l'interazione può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® con conseguente riduzione della sua efficacia antivirale. Inoltre, le concentrazioni di apalutamide possono essere ↑ aumentate da Paxlovid®, determinando il rischio di gravi eventi avversi tra cui convulsioni.
Neratinib	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di neratinib, e ciò può causare gravi eventi avversi a rischio di vita fra cui l'epatotossicità.
Venetoclax	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di venetoclax e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale nella fase di titolazione del farmaco. Durante la fase di steady state la dose deve essere ridotta almeno del 70% se si somministra Paxlovid®; è quindi opportuno evitare tale associazione.
Ac. fusidico (per OS)	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
Rifampicina	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
Glecaprevir/Pibrentasvir	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.

4

La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche avvertenze**AntiHIV**

Efavirenz	L'interazione determina un aumento degli eventi avversi di efavirenz (vertigini, nausea, parestesie) e alterazioni degli enzimi epatici.
Maraviroc	L'interazione ↑ la concentrazione di maraviroc.
Raltegravir	L'interazione ↓ la concentrazione di raltegravir
Zidovudina	L'interazione ↓ la concentrazione di zidovudina del 25%. Non si raccomanda un aggiustamento della dose.

Antiinfettivi

Rifabutina	L'interazione ↑ la concentrazione di rifabutina fino a 4 volte; si rende quindi necessaria una riduzione della dose a 150 mg 3 volte la settimana.
Voriconazolo	La cosomministrazione di voriconazolo dovrebbe essere evitata a meno di situazioni particolari in cui il beneficio/rischio viene giudicato favorevole.
Ketoconazolo	L'interazione ↑ la concentrazione di ketoconazolo di oltre 3 volte e ciò aumenta gli eventi avversi epatici e gastrointestinali. Una riduzione della dose di ketoconazolo dovrebbe essere considerata.



Itraconazolo Eritromicina	Per entrambi i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto devono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Atovaquone	L'interazione ↓ la concentrazione di atovaquone
Bedaquilina	Per il rischio di eventi avversi gravi l'associazione con Paxlovid® dovrebbe essere evitata. Se si valuta che il beneficio supera il rischio, la somministrazione deve essere fatta con cautela e devono essere monitorati l'ECG e le transaminasi.
Delamanid	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica del metabolita attivo del 30% e ciò può causare un aumento del QT. Se si valuta che il beneficio supera il rischio la somministrazione deve essere fatta con cautela e deve essere monitorato l'ECG.
Claritromicina	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica della claritromicina del 30%; ciò non richiede abitualmente una riduzione della dose se non si supera il dosaggio di 1 g nelle 24 ore. La dose va comunque ridotta in presenza di insuff. renale.
Antineoplastici	
Abemaciclib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di abemaciclib. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata; se ciò non è possibile occorre fare riferimento all'RCP di abemaciclib per la riduzione del dosaggio e monitorare gli eventi avversi.
Afatinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di afatinib in modo variabile in funzione del timing della somministrazione del ritonavir. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
Ceritinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ceritinib. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
Dasatinib Nilotinib Vincristina Vinblastina	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione sierica aumentando il rischio di eventi avversi.
Encorafenib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di encorafenib, con aumento del rischio di eventi avversi anche gravi, in particolare di prolungamento dell'intervallo QT. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre un monitoraggio attento degli eventi avversi.
Fostamatinib	L'interazione può ↑ l'esposizione al metabolita R406 di fosamatinib, con la comparsa di eventi avversi dose-correlati: epatotossicità, neutropenia, ipertensione e diarrea. In caso di comparsa di eventi avversi occorre ridurre la dose di fostamatinib secondo quanto riportato in RCP.
Ibrutinib	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ibrutinib e ciò può aumentare il rischio di comparsa della sindrome da lisi tumorale. La cosomministrazione con Paxlovid® deve essere evitata, a meno che non si consideri il rapporto beneficio/rischi favorevole. In tal caso occorre ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente la comparsa di tossicità.
Immunosoppressori	
Ciclosporina Tacrolimus Everolimus	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto devono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
Sedativi	
Midazolam (parenterale)	L'interazione potrebbe ↑ la concentrazione di midazolam di 3,4 volte. L'associazione (eventualmente considerando una riduzione del dosaggio) può essere consentita esclusivamente in ambienti adeguati dove è possibile eseguire un corretto monitoraggio e gestione della depressione respiratoria e della sedazione prolungata.