Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006 e 392/2015, Det. 22770/2020)

Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 di grado lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi

Documento di indirizzo regionale

a cura del Gruppo di Lavoro regionale

Documento PTR n. 332

8 Febbraio 2022

Gruppo di lavoro

AUSL Piacenza:
Andena Anna Maria USCA ed MMG
Codeluppi Mauro Malattie Infettive
Radici Simonetta Servizio farmaceutico
Vercelli Andrea Pronto Soccorso

AUSL Reggio Emilia
Francesco Greci USCA
Lattuada Ivana Pronto Soccorso
Massari Marco Malattie Infettive
Pinna Valentina MMG

AUSL e AOU Bologna
Ermini Giuliano MMG
Gordini Giovanni Pronto Soccorso
Morini Beatrice USCA
Savini Denis Farmacista
Viale Pierluigi Malattie Infettive
Federico Pea Farmacologia

AUSL Romagna
Biagetti Carlo Malattie Infettive
Cretì Marcello MMG
Dappozzo Antonella Cure primarie
Immordino Vincenzo MMG
Lucia Rossi Farmacista
Sambri Vittorio Lab. Pieve Sestina

AUSL e AOU Parma
Del Canale Stefano MMG
Ferrari Carlo Malattie Infettive
Pascale Federica MMG
Volpi Annalisa PS UO Territorio interazione con USCA

AUSL e AOU Modena
Bandiera Geminiano Pronto Soccorso
Chiara Salvia ADI
Mussini Cristina Malattie Infettive
Riccomi Silvia MMG

AUSL e AOU Ferrara
Cariani Daniele Pronto Soccorso
Catapano Luca MMG
Libanore Marco Malattie Infettive
Previati Rita Pronto Soccorso

DG Sanità RER

De Palma Rossana
Pasi Elisabetta
Giroldini Roberta
Sapigni Ester
Marata Anna Maria
Solfrini Valentina

Antivirali e anticorpi monoclonali nella terapia del COVID-19 lieve/moderato a rischio di progressione verso forme gravi nell'adulto

Documento di indirizzo regionale

Premessa

Il presente Documento, elaborato dal GdL della Regione Emilia-Romagna, si propone di definire una strategia terapeutica condivisa per l'utilizzo degli anticorpi monoclonali e degli antivirali (remdesivir, molnupinavir e nirmatrelvir/ritonavir) per la terapia domiciliare della COVID-19 di recente insorgenza di grado lieve-moderato a rischio di evoluzione verso una forma grave, alla luce dell'attuale scenario che vede la variante omicron di SARS-CoV2 ormai presente al 99% nella nostra regione.

L'unico **anticorpo monoclonali** (**mAb)** attualmente utilizzabile è:

- **sotrovimab** (Xevudy®, GlaxoSmithKline).

Indicazione: trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) di grado lieve-moderato di recente insorgenza (comunque da **non oltre 5 gg**) negli **adulti e negli adolescenti non ospedalizzati** (di età pari o superiore a 12 anni e che abbiano un peso corporeo di almeno 40 kg) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa.

L'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione a malattia grave:

BMI $\geq$ 30 kg/m^2	BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (es. asma, soggetti affetti da fi-brosi polmonare o che necessitano di O_2 terapia per ragioni differenti da SARS CoV2, ecc.)	Immunodeficienze primitive o secondarie
Insufficienza renale cronica, inclusa dialisi peritoneale o emodialisi	Malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione arteriosa con concomitante danno d'organo)	Epatopatia cronica
Diabete mellito non controllato (HbA1c $\geq$ 9,0% ovvero 75 mmol/mol) o con complicanze croniche	Malattia del neurosviluppo e patologie neurodegenerative	Emoglobinopatie
Età > 65 aa: è un fattore di rischio sufficiente per il trattamento. La decisione clinica dovrà comunque tener conto delle condizioni generali del paziente.		

I farmaci antivirali disponibili sono:

- **remdesivir** (Veklury®, Gilead),
- **molnupiravir** (Lagevrio®, MSD),
- **nirmatrelvir/ritonavir** (Paxlovid®, Pfizer)

Indicazioni degli antivirali:

Remdesivir: "trattamento della malattia da coronavirus 2019, negli **adulti non ospedalizzati** per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza dei sintomi da **non oltre 7 gg** e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave".[1]

Molnupiravir: trattamento di COVID-19 negli **adulti non ospedalizzati** per COVID-19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme gravi. La terapia deve essere iniziata appena possibile e comunque **non oltre 5 gg** dall'insorgenza dei sintomi. La prescrizione necessita dell'acquisizione del consenso informato del/della paziente, trattandosi di un farmaco non ancora in commercio ma autorizzato per il solo uso emergenziale.
È inoltre prevista l'esecuzione di un test di gravidanza per le pazienti in età fertile e l'adozione di un metodo di contraccezione efficace (che includa necessariamente un metodo di barriera[2]) per tutta la durata dell'assunzione del farmaco e per i quattro giorni successivi (se paziente donna) o i tre mesi successivi (se paziente uomo, partner di una donna in età fertile).

Nirmatrelvir/ritonavir: trattamento della malattia da coronavirus 2019 negli **adulti non ospedalizzati** per COVID-19 con malattia lieve-moderata che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa. La terapia deve essere iniziata appena possibile e comunque **non oltre 5 gg** dall'insorgenza dei sintomi. Ritonavir riduce l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati; in via generale è raccomandato l'uso di metodi alternativi di contraccezione (ad es. un metodo di barriera) fino alla mestruazione successiva.

Per gli antivirali l'uso clinico è consentito, con prescrizione mediante registro web AIFA, nei pazienti che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione a malattia grave:

BMI $\geq$ 30 kg/m^2	broncopneumopatia grave	Immunodeficienze primaria o acquisita
Insufficienza renale cronica, (esclusi pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1,73 m²)[3]	malattia cardiovascolare grave (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia)	Epatopatia cronica (solo remdesivir)
Diabete mellito non compensato	patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva	
La sola età non è un fattore di rischio sufficiente per il trattamento. La decisione clinica dovrà tener conto delle condizioni generali del paziente		

[1] Il farmaco è inoltre indicato per il "trattamento della malattia da coronavirus 2019 negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) ricoverati con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare"

[2] Non essendo note le interazioni fra gli estro progestinici e molnupiravir, l'uso della pillola anticoncezionale non è considerato un metodo contraccettivo sufficiente.

[3] Molnupiravir può essere utilizzato anche nei pazienti in dialisi o con eGFR <30 mL/min/1.73 m².

Considerati:

- l'attuale prevalenza della variante omicron che, nella nostra Regione, è stimata ormai attorno al 99%;
- i dati disponibili, derivanti esclusivamente da studi *in vitro*, che indicano che fra gli anticorpi monoclonali/loro associazioni attualmente disponibili a scopo terapeutico, solo sotrovimab mantiene un'efficacia neutralizzante nei confronti di tale variante, seppur con una probabile parziale riduzione, mentre sia le associazioni casirivimab/imdevimab che bamlanivimab/etesevimab non risultano efficaci;
- la presenza di varianti non sembra avere influenza, allo stato attuale delle conoscenze, sulla risposta agli antivirali, in quanto il loro meccanismo d'azione impedisce la replicazione del virus all'interno delle cellule.

Raccomandazioni generali (formulate dal GdL sulla base delle considerazioni sopra riportate)

Ove si ritenga indicato, l'uso di un anticorpo monoclonale nei pazienti con COVID-19 lieve/moderata a rischio di evoluzione verso una malattia grave, nella situazione epidemiologica attuale, l'unico anticorpo monoclonale utilizzabile in modo empirico è **sotrovimab.**

Tenuto conto della attuale disponibilità a livello nazionale e regionale di un solo anticorpo monoclonale (in quantità limitate) attivo sulla variante omicron per il trattamento dell'infezione da SARS COV-2 lieve/moderata; ai fini di individuare i pazienti che possono trarre il maggior beneficio dall'accesso precoce alla terapia farmacologica, anche in rapporto alle caratteristiche dei farmaci disponibili e alle condizioni logistiche locali, il GdL ritiene utile adottare, i criteri recentemente introdotti dall'NIH (con alcune modifiche) per l'individuazione dei pazienti da avviare prioritariamente al trattamento.
Tali criteri comprendono 4 differenti livelli di rischio in ordine decrescente di priorità da 1 a 4.

Pazienti da avviare prioritariamente al trattamento

Livello 1

1A soggetti **immunocompromessi**[§] per i quali **non ci si attende lo sviluppo di una risposta anticorpale adeguata** alla vaccinazione o all'infezione da SARS-CoV-2 a causa della loro condizione clinica, indipendentemente dallo stato vaccinale;

1B soggetti **NON vaccinati o che non hanno completato il ciclo vaccinale primario,** ad alto rischio di malattia grave e cioè:
età ≥75 anni, età ≥65 anni + almeno 1 fattore di rischio clinico, BMI ≥ 30 kg/m^2 a prescindere dall'età.

Livello 2

soggetti **NON vaccinati a rischio di malattia grave** non inclusi nel Livello 1 (età ≥65 anni o età <65 anni con fattori di rischio clinico).

Livello 3

soggetti vaccinati* ad alto rischio di malattia grave (età ≥75 anni o età ≥65 anni + almeno 1 fattore di rischio clinico).

Livello 4

soggetti vaccinati* a rischio di malattia grave (età ≥65 anni o età <65 anni con fattori di rischio clinico).

* gli individui vaccinati da oltre 120 gg che non hanno ricevuto una dose booster di vaccino essendo probabilmente a maggior rischio di malattia grave dovrebbero avere la priorità per il trattamento all'interno di questo livello.

§ per la definizione si veda la tab. 1.

Raccomandazioni del GdL regionale rispetto alle priorità con cui avviare al trattamento con mAb e antivirali i pazienti con COVID lieve moderato

Livelli di priorità	Raccomandazioni (considerando i dati di efficacia, le caratteristiche dei farmaci, la disponibilità, la logistica)
Rischio massimo di evoluzione verso una malattia grave **Livello 1A** **Rischio alto** **Livello 1B** **Rischio intermedio** **Livello 2**	**Nirmaltrevir/r** 300/100 mg x 2/die per OS per 5 gg (150/100 mg x2/die se eGFR: 30-60 ml/min) - autorizzato dai 18 aa, - somministrazione orale entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi, - numerose interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti (si veda Tab. 2), - dose piena per eGFR ≥60 ml/min, dose ridotta per eGFR da ≥30 a <60 ml/min. **Sotrovimab** 500 mg infusione EV - autorizzato dai 12 anni, con sintomi insorti da non più di 5 gg, - una sola dose EV entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi, - assenza di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti, - dose piena indipendentemente da eGFR. **Remdesivir** 200 mg EV il 1° gg, 100 mg EV il 2° e 3° gg - autorizzato dai 18 aa, - 1 somministrazione EV/die per 3 gg, - prescrivibile fino a 7 gg dall'insorgenza dei sintomi, - dose piena fino a eGFR ≥30 ml/min, o ALT< 5 per ULN **Molnupiravir** solo per il livello 2 in caso di impossibilità ad utilizzare una delle opzioni precedenti
Rischio minore **Livelli 3 e 4**	**Nirmaltrevir/r** 300/100 mg x2/die per OS per 5 gg (150/100 mg x2/die se eGFR fra 30-60 l/min) (vedi peculiarità sopra descritte) **Molnupiravir** 4 cps (da 200 mg) ogni 12 ore per 5 gg - autorizzato dai 18 aa (ha effetti teratogeni), - somministrazione orale entro 5 gg dall'insorgenza dei sintomi, - assenza di interazioni farmacologiche rilevanti, - dose piena indipendentemente da eGFR, - necessaria la firma del consenso.

Raccomandazione NEGATIVA

Il trattamento con anticorpi monoclonali o con antivirali non è raccomandato nei pazient che non presentano fattori di rischio di progressione a malattia grave, indipendentemente dallo stato vaccinale.

°° The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Interim Statement on Patient Prioritization for Outpatient Anti-SARS-CoV-2 Therapies or Preventive Strategies When There Are Logistical or Supply Constraints. *Last Updated: December 23, 2021* https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/

Tab. 1 Soggetti immunocompromessi per i quali non ci si attende lo sviluppo di una risposta immunitaria adeguata alla vaccinazione o all'infezione a causa della loro condizione clinica:

- pazienti che stanno assumendo o hanno assunto, entro 1 anno, terapie di deplezione delle cellule B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab)
- pazienti che ricevono inibitori della tirosin-chinasi Bruton (ibrutinib, acalabrutinib, ecc.)
- pazienti trattati con CAR-T
- trapiantati di cellule ematopoietiche che hanno sviluppato un graft vs host o che stanno assumendo farmaci immunosoppressivi per un'altra indicazione
- pazienti con neoplasie ematologiche attive
- trapiantati di polmone
- trapiantati di organo solido diverso dal polmone (entro 1 anno)
- trapiantati di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B
- pazienti con immunodeficienze combinate gravi
- pazienti con HIV non trattato con conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm^3

La Tab. 2 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.

Tab. 2 parte A	
Farmaci che <u>NON possono/NON è opportuno sospendere</u>	**Farmaci che <u>possono essere sospesi</u> per un breve periodo**
La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata	**La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:**
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	

Tab.2 parte B	
La somministrazione contemporanea di Paxlovid è possibile, ma solo seguendo specifiche avvertenze	
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 egli 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.

Tab.2 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.
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 reltegravir
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.