

## 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 (aggiornata al 21.03.2023) 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 <b>NON possono/NON è opportuno sospendere</b>	Farmaci che <b>possono essere sospesi per un breve periodo</b>
<p>La somministrazione contemporanea di Paxlovid è controindicata o non raccomandata</p> 	<p>La somministrazione di Paxlovid richiede la sospensione temporanea di:</p> 
<input type="checkbox"/> Amiodarone	<input type="checkbox"/> Alfuzosina
<input type="checkbox"/> Apixaban°	<input type="checkbox"/> Astemizolo
<input type="checkbox"/> Bosentan	<input type="checkbox"/> Atorvastatina
<input type="checkbox"/> Carbamazepina	<input type="checkbox"/> Avanafil
<input type="checkbox"/> Chinidina	<input type="checkbox"/> Clorzepato
<input type="checkbox"/> Clopidogrel [solo nel seguente scenario: nelle 6 sett. successive a PTCA o in pz ad alto rischio trombotico]	<input type="checkbox"/> Colchicina
<input type="checkbox"/> Clozapina	<input type="checkbox"/> Derivati dell'ergotamina (diidroergotamina, ergonovina, ergotamina), metilergonovina
<input type="checkbox"/> Dabigatran°	<input type="checkbox"/> Diazepam (come sedativo)
<input type="checkbox"/> Diazepam (a scopo antiepilettico)	<input type="checkbox"/> Estazolam
<input type="checkbox"/> Digossina	<input type="checkbox"/> Flurazepam
<input type="checkbox"/> Divalproex	<input type="checkbox"/> Iperico
<input type="checkbox"/> Dronedarone	<input type="checkbox"/> Lomitapide
<input type="checkbox"/> Encainide	<input type="checkbox"/> Lovastatina o prodotti a base di monacolina veg.
<input type="checkbox"/> Edoxaban°	<input type="checkbox"/> Petidina
<input type="checkbox"/> Fenitoina	<input type="checkbox"/> Piroxicam
<input type="checkbox"/> Fenobarbital	<input type="checkbox"/> Rosuvastatina
<input type="checkbox"/> Flecainide	<input type="checkbox"/> Silodosina
<input type="checkbox"/> Ivabradina	<input type="checkbox"/> Simvastatina
<input type="checkbox"/> Lamotrigina	<input type="checkbox"/> Terfenadina
<input type="checkbox"/> Lurasidone	<input type="checkbox"/> Triazolam
<input type="checkbox"/> Pimozide	<input type="checkbox"/> Vardenafil
<input type="checkbox"/> Propafenone	<p>°La possibilità di cosomministrare Paxlovid® contemporaneamente ad apixaban, dabigatran, edoxaban o AVK potrà essere considerata quando il prescrittore può usufruire del supporto specialistico o nell'ambito di un progetto di collaborazione che consenta di valutare caso per caso la strategia terapeutica più opportuna. Nel caso si decida di non sospendere il trattamento si raccomanda di consultare il link della Liverpool University: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>.</p>
<input type="checkbox"/> Quetiapina	
<input type="checkbox"/> Ranolazina	
<input type="checkbox"/> Riociguat	
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban	
<input type="checkbox"/> Salmeterolo	
<input type="checkbox"/> Sildenafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Tadalafil (ipertensione polmonare)	
<input type="checkbox"/> Ticagrelor	
<input type="checkbox"/> AVK (Acenocumarolo o Warfarin)°	

Tab.2 parte B

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



<input type="checkbox"/> <b>Alprazolam</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Amlodipina</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Antidepressivi</b> - amitriptilina - desipramina - fluoxetina - imipramina - nortriptilina <b>Paroxetina</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Claritromicina</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>COC*</b> <b>contenenti</b> <b>Etinilestradiolo</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Desametasone</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di desametasone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Diltiazem</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di diltiazem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Fentanyl</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fentanyl, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Fexofenadina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di fexofenadina.
<input type="checkbox"/> <b>Loratadina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di loratadina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Metadone</b>	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di metadone e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> <b>Nifedipina</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di nifedipina, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed eventualmente ridotto il dosaggio.
<input type="checkbox"/> <b>Prednisolone</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di prednisolone, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Sildenafil</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Tadalafil</b>	Tadalafil (per la disfunzione erettile) associato a Paxlovid® deve essere usato con prudenza e a dosi non superiori a 10 mg ogni 72 ore.
<input type="checkbox"/> <b>Tamsulosina*</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di tamsulosina, pertanto si consiglia di ridurre la dose (ad es. una capsula a giorni alterni) o di considerare la sospensione per i 5 giorni del trattamento con Paxlovid. Se somministrato in concomitanza, si raccomanda un monitoraggio della pressione arteriosa.
<input type="checkbox"/> <b>Teofillina</b>	L'interazione potrebbe ↓ le concentrazioni plasmatiche di teofillina e richiedere un aggiustamento della dose.
<input type="checkbox"/> <b>Ziprasidone</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasm. di ziprasidone, pertanto il farmaco deve essere utilizzato con molta attenzione e debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Zolpidem</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di zolpidem, pertanto debbono essere monitorati con cura gli eventi avversi ed in particolare l'eventuale maggior effetto sedativo.

\*COC = contraccettivi orali combinati

**Tab.2 parte C Farmaci di uso specialistico**

**La somministrazione contemporanea di Paxlovid  
è controindicata o non raccomandata**



<input type="checkbox"/> <b>Apalutamide</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Neratinib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione plasmatica di neratinib, e ciò può causare gravi eventi avversi a rischio di vita fra cui l'epatotossicità.
<input type="checkbox"/> <b>Venetoclax</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Ac. fusidico (per OS)</b>	L'interazione ↑ la concentrazione di ac. fusidico e di Paxlovid®.
<input type="checkbox"/> <b>Rifampicina</b>	Essendo la rifampicina un forte induttore enzimatico, può ↓ le concentrazioni plasmatiche di Paxlovid® e quindi la sua efficacia antivirale.
<input type="checkbox"/> <b>Glecaprevir/ Pibrentasvir</b>	L'interazione ↑ la concentrazione di Glecaprevir/Pibrentasvir con conseguente rischio di aumento delle ALT.
<input type="checkbox"/> <b>Ciclosporina</b> <input type="checkbox"/> <b>Tacrolimus</b> <input type="checkbox"/> <b>Everolimus</b>	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto la co-somministrazione non è raccomandata. In caso si decidesse comunque di somministrare i farmaci in concomitanza occorre monitorare con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.

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


**AntiHIV**

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

**Antiinfettivi**

<input type="checkbox"/> <b>Rifabutina</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Voriconazolo</b>	La cosomministrazione di voriconazolo dovrebbe essere evitata a meno di situazioni particolari in cui il beneficio/rischio viene giudicato favorevole.
<input type="checkbox"/> <b>Ketoconazolo</b>	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.



<input type="checkbox"/> <b>Itraconazolo</b>	Per entrambi i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione plasmatica, pertanto devono essere monitorati con cura gli effetti terapeutici e gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Eritromicina</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Atovaquone</b>	L'interazione ↓ la concentrazione di atovaquone
<input type="checkbox"/> <b>Bedaquilina</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Delamanid</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Claritromicina</b>	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.
<b>Antineoplastici</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Abemaciclib</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Afatinib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di afatinib in modo variabile in funzione del timing della somministrazione del ritonavir. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Ceritinib</b>	L'interazione ↑ la concentrazione sierica di ceritinib. Devono essere monitorati gli eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Dasatinib</b> <input type="checkbox"/> <b>Nilotinib</b> <input type="checkbox"/> <b>Vincristina</b> <input type="checkbox"/> <b>Vinblastina</b>	Per tutti i farmaci l'interazione ↑ la concentrazione sierica aumentando il rischio di eventi avversi.
<input type="checkbox"/> <b>Encorafenib</b>	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.
<input type="checkbox"/> <b>Fostamatinib</b>	L'interazione può ↑ l'esposizione al metabolita R406 di fostamatinib, 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.
<input type="checkbox"/> <b>Ibrutinib</b>	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.
<b>Sedativi</b>	
<input type="checkbox"/> <b>Midazolam (parenterale)</b>	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.