

Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir)

Autoren: Fachgruppe COVRIIN am Robert-Koch-Institut (COVRIIN@rki.de)

Das Arzneimittel Paxlovid enthält die beiden Einzelwirkstoffe Nirmatrelvir und Ritonavir als Tabletten zusammen in einer Blisterpackung. Der Inhibitor der SARS-CoV2 Replikation Nirmatrelvir muss in Kombination mit Ritonavir eingesetzt werden. Ritonavir verlangsamt durch die **hochpotente Inhibition von Cytochrom P450, insbesondere CYP3A4, und von P-Glykoprotein**, den Metabolismus von Nirmatrelvir und sichert dadurch ausreichend hohe Wirkspiegel.

Dieser Wirkmechanismus von Ritonavir, bereits bekannt aus der HIV-Therapie, verlangt besondere Aufmerksamkeit bei gleichzeitigem Einsatz anderer Arzneimittel, die z.B. durch das Cytochrom P450 Isoenzym CYP3A4 metabolisiert werden oder seine Aktivität beeinflussen (sog. CYP3A4-Induktoren). **Durch den gleichzeitigen Einsatz können die Plasmaspiegel zahlreicher Arzneimittel verändert werden, was zu signifikanten Arzneimitteltoxizitäten oder relevanter Wirksamkeitsminderung führen kann.** Die Inhibition von CYP3A4 setzt direkt ab dem Beginn der Therapie ein und ist bis zu 3-5 Tagen nach dem Ende der Einnahme von Paxlovid relevant.

Ein Einsatz zusammen mit oder unmittelbar nach starken CYP3A4-Induktoren kann wiederum zu einem Wirksamkeitsverlust von Paxlovid führen.

Aus diesen Gründen ist es essentiell, vor dem Einsatz von Paxlovid die aktuelle Komedikation als auch Drogen- und Genussmittelkonsum genau zu erfragen und auf mögliche Wechselwirkungen mit Ritonavir ausführlich zu prüfen, z.B. anhand der Fachinformation (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf) oder mithilfe des englischsprachigen „interaction checkers“ der Liverpool University: [Liverpool COVID-19 Interactions \(covid19-druginteractions.org\)](https://liverpool-covid-19-interactions.org).

Bei Arzneimitteln, bei denen der gleichzeitige Einsatz von Paxlovid kontraindiziert ist und die nicht pausiert werden dürfen (z.B. Antiarrhythmika oder Medikamente zur Behandlung pulmonaler arterieller Hypertonie), sollte eine alternative COVID-19-Therapie erwogen werden. Bei Arzneimitteln, die nicht pausiert werden dürfen, die aber durch eine andere Substanz derselben Gruppe mit geringerem Interaktionspotenzial ersetzt werden könnten, sollte ein **Substanzwechsel** erwogen werden (z.B. Umstellung von Simvastatin auf Pravastatin). Bei den übrigen Arzneimitteln, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch die veränderten Plasmaspiegel maßgeblich beeinflusst werden, sollte eine **Dosisanpassung** erfolgen (bevorzugt unter Serumspiegel-Kontrolle, z.B. bei Immunsuppressiva oder Voriconazol). Ist dies nicht möglich, sollte eine alternative COVID-19 Therapie erwogen werden. **Eine Rücksprache mit dem mitbehandelnden Facharzt (z.B. bei antineoplastischer oder immunsuppressiver Therapie) oder mit einem in der Anwendung von Ritonavir erfahrenem HIV-Spezialisten wird dringend angeraten.**

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 10.02.2022; 10.25646/9692

Die unten dargestellte Aufstellung ist ohne Anspruch auf Vollständigkeit und listet nur Beispiele der aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten relevanten Substanzen auf (fett markiert) sowie weiterer Vertreter der jeweiligen Substanzgruppe. Sie soll eine erste Hilfestellung zum Vorgehen bei relevanter Komedikation geben. Die Tabelle beinhaltet keine Information zur Richtung der Wechselwirkung und eventueller Dosisanpassung (s. hierzu z.B. Liverpool COVID-19 Interactions <https://www.covid19-druginteractions.org/>).

		Arzneimittel, bei denen von einer gleichzeitigen Behandlung mit Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) abzuraten ist (darunter auch die lt. Fachinformation ¹ kontraindizierte Arzneimittel [markiert mit *]), Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).	Arzneimittel, die nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden können , Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ falls Dauertherapie medizinisch indiziert ist und beibehalten werden muss, alternative COVID-19-Therapie wählen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ wenn möglich, Dauerbehandlung pausieren ➤ alternativ: Dosisanpassung und Medikamentenspiegelbestimmung ➤ wenn kein adäquates Monitoring möglich, alternative COVID-19-Therapie wählen
Kardiologie	Antiarrhythmika , z.B.	Amiodaron* , Flecainid* , Chinidin*, Disopyramid, Dronedaron*, Mexiletin, Propafenon*, Bepridil*, Ecaïnïd*	Digoxin, Diltiazem
	Herzinsuffizienz-Medikamente , z.B.	Ivabradin , Ranolazin*, Eplerenon	Digoxin
	Statine und andere Lipidsenker , z.B.	Simvastatin* , Lovastatin*, Lomitapid*	Atorvastatin, Rosuvastatin
	Antihypertensiva , z.B.		Amlodipin, Nifedipin
	Thrombozytenaggregationshemmer , z.B.	Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel, Vorapaxar	
	Antikoagulantien , z.B.	Rivaroxaban, Endoxaban, Apixaban, Dabigatran	Phenprocoumon (nur unter INR-Kontrolle)

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.
Stand: 10.02.2022; 10.25646/9692

Die unten dargestellte Aufstellung ist ohne Anspruch auf Vollständigkeit und listet nur Beispiele der aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten relevanten Substanzen auf (fett markiert) sowie weiterer Vertreter der jeweiligen Substanzgruppe.

Sie soll eine erste Hilfestellung zum Vorgehen bei relevanter Komedikation geben.

Die Tabelle beinhaltet keine Information zur Richtung der Wechselwirkung und eventueller Dosisanpassung (s. hierzu z.B. Liverpool COVID-19 Interactions <https://www.covid19-druginteractions.org/>).

		Arzneimittel, bei denen von einer gleichzeitigen Behandlung mit Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) abzuraten ist (darunter auch die lt. Fachinformation ¹ kontraindizierte Arzneimittel [markiert mit *]), Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).	Arzneimittel, die nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden können , Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).
		➤ falls Dauertherapie medizinisch indiziert ist und beibehalten werden muss, alternative COVID-19-Therapie wählen	➤ wenn möglich, Dauerbehandlung pausieren ➤ alternativ: Dosisanpassung und Medikamentenspiegelbestimmung ➤ wenn kein adäquates Monitoring möglich, alternative COVID-19-Therapie wählen
Pneumologie	PAH-Medikamente, z.B.	Bosentan, Sildenafil* , Tadalafil, Avanafil*, Vardenafil*	Riociguat
	Asthma bronchiale- Therapie, z.B.		Theophyllin
	Bronchodilatoren, z.B.		Salmeterol
	Inhalative Kortikosteroide, z.B.		Fluticason, Budesonid, Triamcinolon
Rheumatologie	Antirheumatika, z.B.	Colchicin* , Piroxicam*	
Urologie	Alpha-Blocker, z.B.	Alfuzosin*	Tamsulosin, Silodosin
	Erektile Dysfunktion, z.B.	Sildenafil* , Tadalafil, Vardenafil*	

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 10.02.2022; 10.25646/9692

Die unten dargestellte Aufstellung ist ohne Anspruch auf Vollständigkeit und listet nur Beispiele der aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten relevanten Substanzen auf (fett markiert) sowie weiterer Vertreter der jeweiligen Substanzgruppe. Sie soll eine erste Hilfestellung zum Vorgehen bei relevanter Komedikation geben. Die Tabelle beinhaltet keine Information zur Richtung der Wechselwirkung und eventueller Dosisanpassung (s. hierzu z.B. Liverpool COVID-19 Interactions <https://www.covid19-druginteractions.org/>).

		Arzneimittel, bei denen von einer gleichzeitigen Behandlung mit Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) abzuraten ist (darunter auch die lt. Fachinformation ¹ kontraindizierte Arzneimittel [markiert mit *]), Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).	Arzneimittel, die nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden können , Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ falls Dauertherapie medizinisch indiziert ist und beibehalten werden muss, alternative COVID-19-Therapie wählen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ wenn möglich, Dauerbehandlung pausieren ➤ alternativ: Dosisanpassung und Medikamentenspiegelbestimmung ➤ wenn kein adäquates Monitoring möglich, alternative COVID-19-Therapie wählen
Infektiologie	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente , z.B.	Rifampicin* , Fusidinsäure*	Erythromycin, Clarithromycin, Trimethoprim / Sulfamethoxazol, Rifabutin , Bedaquilin, Delamanid
	Antimykotika , z.B.		Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol
	Virostatika , z.B.	Glecaprevir/Pibrentasvir	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Efavirenz, Maraviroc, Raltegravir, Zidovudin
	Antiparasitika , z.B.		Atovaquon

Die unten dargestellte Aufstellung ist ohne Anspruch auf Vollständigkeit und listet nur Beispiele der aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten relevanten Substanzen auf (fett markiert) sowie weiterer Vertreter der jeweiligen Substanzgruppe.

Sie soll eine erste Hilfestellung zum Vorgehen bei relevanter Komedikation geben.

Die Tabelle beinhaltet keine Information zur Richtung der Wechselwirkung und eventueller Dosisanpassung (s. hierzu z.B. Liverpool COVID-19 Interactions <https://www.covid19-druginteractions.org/>).

		<p>Arzneimittel, bei denen von einer gleichzeitigen Behandlung mit Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) abzuraten ist (darunter auch die lt. Fachinformation¹ kontraindizierte Arzneimittel [markiert mit *]), Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).</p>	<p>Arzneimittel, die nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden können, Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).</p>
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ falls Dauertherapie medizinisch indiziert ist und beibehalten werden muss, alternative COVID-19-Therapie wählen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ wenn möglich, Dauerbehandlung pausieren ➤ alternativ: Dosisanpassung und Medikamentenspiegelbestimmung ➤ wenn kein adäquates Monitoring möglich, alternative COVID-19-Therapie wählen
Neurologie, Psychiatrie	Antiepileptika, Sedativa, z.B.	Phenytoin*, Phenobarbital*, Carbamazepin*, Diazepam*, Estazolam*, Flurazepam*, Midazolam (oral)*, Clorazepat*, Triazolam*	Lamotrigin, Midazolam (parenteral)
	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika, z.B.	Clozapin*, Quetiapin*, Lumateperon, Lurasidon*, Pimozid*	Haloperidol, Risperidon, Amitriptylin, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Imipramin, Nortriptylin, Alprazolam, Bupiron, Thioridazine, Desipramin,
	Schlafmittel, z.B.		Zolpidem
	Migräne, z.B.	Ergotamin (-derivate)*	
Onkologie	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente, z.B.	Neratinib*, Venetoclax*, Apalutamid	Vincristin, Vinblastin, Afatinib, Ceritinib, Dasatinib, Nilotinib, Encorafenib, Fostamatinib, Ibrutinib, Abemaciclib
	Immunsuppressiva, z.B.		Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 10.02.2022; 10.25646/9692

Die unten dargestellte Aufstellung ist ohne Anspruch auf Vollständigkeit und listet nur Beispiele der aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten relevanten Substanzen auf (fett markiert) sowie weiterer Vertreter der jeweiligen Substanzgruppe.

Sie soll eine erste Hilfestellung zum Vorgehen bei relevanter Komedikation geben.

Die Tabelle beinhaltet keine Information zur Richtung der Wechselwirkung und eventueller Dosisanpassung (s. hierzu z.B. Liverpool COVID-19 Interactions <https://www.covid19-druginteractions.org/>).

		<p>Arzneimittel, bei denen von einer gleichzeitigen Behandlung mit Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) abzuraten ist (darunter auch die lt. Fachinformation¹ kontraindizierte Arzneimittel [markiert mit *]), Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).</p>	<p>Arzneimittel, die nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig eingesetzt werden können, Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).</p>
		<p>falls Dauertherapie medizinisch indiziert ist und beibehalten werden muss, alternative COVID-19-Therapie wählen</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ wenn möglich, Dauerbehandlung pausieren ➤ alternativ: Dosisanpassung und Medikamentenspiegelbestimmung ➤ wenn kein adäquates Monitoring möglich, alternative COVID-19-Therapie wählen
Weiteres	Analgetika, z.B.	Pethidin*, Norpethidin, Piroxicam*, Propoxyphen*	Fentanyl, Morphin, Hydrocodon, Codein, Tramadol, Buprenorphin, Norbuprenorphin, Methadon
	Antihistaminika, z.B.	Astemizol*, Terfenadin*	Loratadin, Fexofenadin
	Systemische Kortikosteroide, z.B.		Dexamethason, Prednisolon
	Kontrazeptiva, z.B.		Ethinyl Estradiol (reduzierte Effektivität der Kontrazeptiva)
	Schilddrüsenhormone, z.B.		Levothyroxin
	Drogen, z.B.	Amphetamin, Ketamin	
	Pflanzliche Arzneimittel, z.B.	Johanniskraut*	
	Tabakentwöhnung, z.B.		Bupropion

Sie haben Fragen? Wenden Sie sich bitte an COVRIIN@rki.de. Die Geschäftsstelle des STAKOB unterstützt die Autoren und wird Ihre Fragen und Anregungen weiterleiten.

Stand: 10.02.2022; 10.25646/9692

Quellen:

1. Paxlovid- summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf (zuletzt aufgerufen 31.01.2022)
2. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Potential Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications. *Last Updated: December 30, 2021*, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-paxlovid-drug-drug-interactions/> (zuletzt aufgerufen 22.01.2022)