

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 (Proteaseinhibitor) 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 ([BfArM - Homepage - Fachinformation zu Paxlovid® \(Nirmatrelvir + Ritonavir\) für Angehörige der medizinischen Fachkreise \(Stand 18.10.2022\)](#)) oder mithilfe des englischsprachigen „interaction checkers“ der Liverpool University: [Liverpool COVID-19 Interactions \(covid19-druginteractions.org\)](https://www.liverpool.ac.uk/~/media/Department%20of%20Pharmacy/Research%20Centres/COVID-19%20Interactions%20Tool/Liverpool_COVID-19_Interactions_(covid19-druginteractions.org).pdf).

Die wichtigsten Informationen fasst auch das interaktive Tool „Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™), Interaktive Checkliste für den Einsatz“ zusammen ([Nirmatrelvir/Ritonavir \(Paxlovid™\) \(dgiin.de\)](https://www.dgiin.de/))

Grundsätzliche Regeln:

- Einnahme von **starken CYP3A4-Induktoren** (z.B. Rifampicin, Johanniskraut, manche Antikonvulsiva) **in den vergangenen 14 Tagen?**
 - Einnahme von **Substanzen mit langer Halbwertszeit und schmalem therapeutischen Fenster**, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden (z.B. manche Antiarrhythmika und Antipsychotika)?
 - Wenn Pausierung der Ko-Medikation möglich, dann die **Wiederaufnahme der Dauermedikation frühestens 3 Tage nach Beendigung von Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™)**
- 
- kein Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™), alternative antivirale Therapie**

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.

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 mit Paxlovid™ (Nirmatrelvir/Ritonavir) eingesetzt werden können, Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).	Arzneimittel, bei denen keine relevanten Wechselwirkungen mit Paxlovid™ (Nirmatrelvir/Ritonavir) anzunehmen sind, Beispiele (die aus Sicht der Fachgruppe COVRIIN häufigsten Substanzen sind fett markiert).
		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Die Möglichkeit einer Pausierung der Dauermedikation prüfen. Falls Dauertherapie nicht entsprechend lange pausiert werden kann, alternative COVID-19-Therapie wählen 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ z.B. Dosisanpassung, Bestimmung von Medikamentenspiegel oder Monitoring von Nebenwirkungen ➤ wenn kein adäquates Monitoring oder Dosisanpassung möglich, alternative COVID-19-Therapie wählen 	
Kardiologie	Antiarrhythmika	Amiodaron*, Flecainid*, Chinidin*, Disopyramid, Dronedaron*, Mexiletin, Propafenon*, Bepridil*, Ecaïnid*	Digoxin, Diltiazem, Verapamil	Betablocker
	Herzinsuffizienz-Medikamente	Ivabradin, Ranolazin*, Eplerenon	Digoxin	
	Diuretika	Eplerenon	Indapamid	Furosemid, Torasemid, Hydrochlorothiazid, Xipamid, Spironolacton, Amilorid

	Antihypertensiva		Amlodipin, Nifedipin, manche Sartane (Valsartan, Losartan)	Betablocker, ACE-Hemmer, manche Sartane (Candesartan), Moxonidin
	Statine und andere Lipidsenker	Simvastatin*, Lovastatin*, Lomitapid*	Atorvastatin, Rosuvastatin	Pravastatin, Fluvastatin
	Thrombozytenaggregationshemmer	Clopidogrel, Ticagrelor, Vorapaxar		Prasugrel, Aspirin
	Antikoagulantien (siehe auch Paxlovid for a Patient on a DOAC - Ontario COVID-19 Science Advisory Table (covid19-sciencetable.ca))	Rivaroxaban	Phenprocoumon oder Warfarin (nur unter INR-Kontrolle), Edoxaban, Dabigatran, Apixaban	Heparine (UFH und NMH), Fondaparinux
Pneumologie	PAH-Medikamente	Bosentan, Sildenafil*, Tadalafil, Avanafil*, Vardenafil*	Riociguat	
	Asthma bronchiale- Therapie		Theophyllin	Montelukast
	Bronchodilatoren		Salmeterol	Salbutamol, Ipratropiumbromid
	Inhalative Kortikosteroide		Fluticason, Budesonid, Triamcinolon	
Diabetologie	Antidiabetika		Glibenclamid, Repaglinid, Saxagliptin	Metformin, Tolbutamid, Glimepirid, Acarbose, Sitagliptin, Vildagliptin, SGLT-2-Inhibitoren (Empagliflozin), GLP-1-Rezeptor-Agonisten, Insulin

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: 14.II.2022; 10.25646/9692.2

Rheumatologie	Antirheumatika	Colchicin*, Piroxicam*	Ciclosporin, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin	Azathioprin, Leflunomid, Methotrexat
	Alpha-Blocker	Alfuzosin*	Tamsulosin, Terazosin, Silodosin, Doxazosin	
Urologie	Erektile Dysfunktion	Sildenafil*, Tadalafil, Vardenafil*		
	Antibiotika / Tuberkulosemedikamente	Rifampicin*, Fusidinsäure*	Erythromycin, Clarithromycin, Trimethoprim / Sulfamethoxazol, Rifabutin, Bedaquilin, Delamanid	Penicilline (alle Gruppen), Cephalosporine, Azithromycin, Carbapeneme, Doxycyclin, Vancomycin, Linezolid, Nitrofurantoin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol
Infektiologie	Antimykotika		Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol	Fluconazol, Amphotericin B, Echinocandine
	Virostatika	Glecaprevir/Pibrentasvir	Atazanavir, Darunavir , Fosamprenavir, Efavirenz, Maraviroc, Raltegravir , Zidovudin, Ritonavir-haltige Kombinationen (Patienten, die für die HIV-Therapie ein Ritonavir-haltiges Regime erhalten, sollten ihre Behandlung wie angezeigt fortsetzen)	Aciclovir , Valaciclovir, Ganciclovir
	Antiparasitika		Atovaquon, Ivermectin	
Neurologie	Antiepileptika, Sedativa		Lamotrigin,	Pregabalin, Gabapentin, Levetiracetam

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: 14.II.2022; IO.25646/9692.2

		Phenytoin*, Phenobarbital*, Carbamazepin*, Diazepam*, Estazolam*, Flurazepam*, Midazolam (oral)*, Clorazepat*, Triazolam*	Midazolam (parenteral), Divalproex	
	Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika	Clozapin*, Quetiapin*, Lumateperon, Lurasidon*, Pimozid*	Haloperidol , Risperidon, Amitriptylin, Fluoxetin, Paroxetin , Sertralin, Imipramin, Nortriptylin, Alprazolam, Bupirion, Thioridazine, Desipramin	Citalopram , Escitalopram, Lithium, Olanzapin
	Schlafmittel		Zolpidem , Zopiclon	Melatonin
	Migräne	Ergotamin (-derivate)*		
Onkologie	Chemotherapeutika und antineoplastische Medikamente	Neratinib*, Venetoclax*, Apalutamid	Vincristin, Vinblastin , Afatinib, Ceritinib, Dasatinib, Nilotinib, Encorafenib, Fostamatinib, Ibrutinib, Abemaciclib	Lenalidomid
	Immunsuppressiva	Cyclosporin, Tacrolimus, Everolimus (nur unter Dosisanpassung durch Fachspezialisten und engmaschiger Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit (Spiegel) und der Nebenwirkungen (bevorzugt unter stationären Bedingungen))	Mycophenolat	Baricitinib
Andere	Analgetika	Pethidin*, Norpethidin, Piroxicam*, Propoxyphen*	Fentanyl, Morphin, Hydrocodon, Codein, Tramadol , Buprenorphin, Norbuprenorphin, Methadon	Paracetamol, Ibuprofen, Diclofenac
	Antazida			Omeprazol, Pantoprazol, Famotidin
	Antihistaminika	Astemizol*, Terfenadin*	Loratadin, Fexofenadin	Cetirizin
			Dexamethason, Prednisolon	

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: 14.II.2022; IO.25646/9692.2

	Systemische Kortikosteroide			
	Kontrazeptiva		Ethinyl Estradiol (reduzierte Effektivität der Kontrazeptiva)	
	Schilddrüsenhormone		Levothyroxin	
	Drogen	Amphetamin, Ketamin		
	Pflanzliche Arzneimittel	Johanniskraut*		
	Tabakentwöhnung		Bupropion	

Quellen:

1. Fachinformation zu Paxlovid ([BfArM - Homepage - Fachinformation zu Paxlovid® \(Nirmatrelvir + Ritonavir\) für Angehörige der medizinischen Fachkreise \(Stand 18.10.2022\)](#)) (zuletzt aufgerufen 10.11.2022)
2. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Potential Drug-Drug Interactions Between Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir (Paxlovid) and Concomitant Medications. *Last Updated: September 26, 2022*, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-paxlovid-drug-drug-interactions/> (zuletzt aufgerufen 10.11.2022)
3. Ontario COVID-19 Drugs and Biologics Clinical Practice Guidelines Working Group, University of Waterloo School of Pharmacy. Paxlovid for a patient on a DOAC. Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2022;3(61). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2022.03.61.2.0> (zuletzt aufgerufen 10.11.2022)
4. Interaktionen-Checker der Universität Liverpool [Liverpool COVID-19 Interactions \(covid19-druginteractions.org\)](https://liverpool-covid19-interactions.org/) (zuletzt aufgerufen 10.11.2022)