



Recomanacions per a l'inici i el seguiment del tractament amb Paxlovid® per a pacients amb COVID-19 lleu-moderada amb risc alt de progressar a formes greus

Paxlovid® és un medicament antiviral d'administració oral que conté nirmatrelvir (també anomenat PF-07321332) i ritonavir en dos comprimits diferents. El nirmatrelvir inhibeix la proteasa principal del SARS-CoV-2 i redueix la capacitat de replicació del virus, mentre que el ritonavir actua com a potenciador ja que inhibeix el metabolisme de nirmatrelvir i n'augmenta les concentracions plasmàtiques.

Les dades d'eficàcia provenen de l'assaig clínic EPIC-HR, que va incloure pacients ambulatoris no vacunats que tenien una malaltia lleu o moderada causada majoritàriament per la variant delta i amb almenys un factor de risc de progressió de la malaltia. A l'anàlisi dels 2.085 pacients que van rebre almenys una dosi del medicament i que van iniciar el tractament en els primers 5 dies des de l'inici dels símptomes, el medicament va reduir el risc d'una variable combinada d'hospitalització per COVID-19 o mort per qualsevol causa en un període de 28 dies en comparació amb placebo (0,77% vs. 6,31%; $p < 0,001$; NNT = 18 [14 a 25]). Es van registrar 12 defuncions en el grup placebo i cap defunció en el grup del fàrmac. En una anàlisi de subgrups, la magnitud del benefici va ser major en els pacients seronegatius (NNT 10 [8 a 14]) que en els pacients seropositius (NNT 75 [41 a 435]).

L'Agència Europea del Medicament va autoritzar la utilització de Paxlovid® al mes de gener de 2022 per al tractament de la COVID-19 en adults que no requereixen aportació d'oxigen suplementari i que tenen un risc alt de progressar a COVID-19 greu. En el marc del Sistema Nacional de Salut (SNS), l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), conjuntament amb el Ministeri de Sanitat, les comunitats autònomes i algunes societats científiques, ha establert els [criteris](#) per valorar l'ús d'aquest fàrmac.

Persones immunocompromeses i amb altres condicions de risc alt, independentment de l'estat de vacunació

- Receptors de trasplantament de progenitors hematopoètics o CAR-T, en els dos anys després del trasplantament/tractament, en tractament immunosupressor o que tinguin malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) independentment del temps des del trasplantament.
- Receptors de trasplantament d'òrgan sòlid (menys de dos anys o amb tractament immunosupressor per sospita de rebuig independentment del temps des de trasplantament).
- Immunodeficiències primàries: combinades i de cèl·lules B en què s'hagi demostrat absència de resposta vacunal.
- Tractament actiu amb quimioteràpia mielo tòxica per a malalties oncològiques o hematològiques. Se n'exclou l'ús d'hormonoteràpia, inhibidors de checkpoint immunes o altres tractaments que no condicionen augment en el risc d'infecció (per exemple, anticossos monoclonals anti-diana no mielo tòxics).
- Pacients amb tractaments oncohematològics no citotòxics amb neutropènia (< 500 neutròfils/ μL) o limfopènia (< 1000 limfòcits/ μL) en el moment de la infecció.
- Infecció per VIH amb ≤ 200 cèl·lules/ml (analítica en els darrers 6 mesos).
- Fibrosi quística.
- Síndrome de Down amb 40 anys o més (nascuts el 1981 o abans).
- Tractament immunosupressor amb corticoides orals a dosis altes o durant temps prolongat i/o amb certs immunomoduladors no biològics:

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tractament amb corticoides orals a dosis altes de manera continuada (equivalent a ≥ 20 mg/dia de prednisolona durant 10 dies o més consecutius en els trenta dies previs). ▪ Tractament prolongat amb corticoides orals a dosis moderades (equivalent a ≥ 10 mg/dia de prednisolona durant més de quatre setmanes consecutives en els trenta dies previs). ▪ Tractament amb dosis altes de corticoides orals (equivalent a > 40 mg/dia de prednisolona durant més d'una setmana) per qualsevol motiu durant els trenta dies previs. ▪ Tractament en els tres mesos anteriors amb fàrmacs immunomoduladors no biològics, com metotrexat (> 20 mg/setmana o > 15 mg/m²/set, oral o subcutani), leflunomida, 6-mercaptopurina ($> 1,5$ mg/kg/dia) o azatioprina (> 3 mg/kg/dia), ciclosporina, micofenolat, tacrolimús (formes orals), sirolimús i everolimús en els tres mesos previs. <ul style="list-style-type: none"> – Tractament immunosupressor amb immunomoduladors biològics, definit com persones que han rebut en els tres mesos anteriors (sis mesos en cas d'anti CD20) teràpia específica amb algun dels fàrmacs dels grups següents: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticossos monoclonals anti CD20: rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab i ibritumomab tiuxetan. ▪ Inhibidors de la proliferació de cèl·lules B: ibrutinib. ▪ Proteïnes de fusió supressores de limfòcits T: abatacept. ▪ Inhibidors de la interleucina 1 (IL-1): anakinra i canakinumab. ▪ Anticossos monoclonals anti CD52: alemtuzumab. ▪ Moduladors del receptor de l'esfingosina-1-fosfat: fingolimod, siponimod, ponesimod i ozanimod. ▪ Inhibidors de la proteïna-cinasa: afatinib, axitinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, everolimús, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, temsirolimús, vandetanib, etc. ▪ Inhibidors de la família cinasa Janus (cinasa JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib i filgotinib.
Persones no vacunades* > 80 anys
Persones > 65 anys (independentment de l'estat de vacunació) amb almenys un factor de risc per progressió**

*Es consideren persones no vacunades les persones que no han rebut la pauta de vacunació completa (incloses les dosis de record) i no han patit la malaltia en els darrers tres mesos.

**Són factors de risc de progressió:

- Malaltia renal crònica: pacients amb taxa de filtració glomerular ≥ 30 ml/min (amb valors inferiors està contraindicat l'ús de Paxlovid®) i < 45 ml/min.
- Malaltia hepàtica crònica: pacients amb una classificació a l'escala de Child-Pugh de classe B (en la classe C no es recomana l'ús de Paxlovid®).
- Malaltia neurològica crònica: esclerosi múltiple, esclerosi lateral amiotròfica, miastènia gravis o malaltia de Huntington.
- Malalties cardiovasculars, definides com a antecedents de qualsevol dels següents: infart de miocardi, accident cerebrovascular (ACV), accident isquèmic transitori (AIT), insuficiència cardíaca, angina de pit amb nitroglicerina prescrita, empelts de revascularització coronària, intervenció coronària percutània, endarterectomia carotídia i derivació aòrtica.
- Malaltia pulmonar crònica: MPOC d'alt risc (FEV1 postbroncodilatació $< 50\%$ o dispnea [mMRC] de 2-4 o dues o més exacerbacions en el darrer any o un ingrés); asma amb requeriment de tractament diari.
- Diabetis amb afectació d'òrgan diana.
- Obesitat (IMC ≥ 35).

Posologia i forma d'administració

- 300 mg de nirmatrelvir (**dos** comprimits de 150 mg [comprimits de color rosa i ovalats]) i 100 mg de ritonavir (**un** comprimit de 100 mg [comprimits de color blanc amb forma de càpsula]) presos conjuntament per via oral **cada 12 hores** i durant **5 dies**.¹
- El tractament s'ha d'iniciar al més aviat possible des del diagnòstic de la COVID-19 i **sempre** en els 5 dies posteriors a l'aparició de la simptomatologia.
- Es recomana completar el tractament de 5 dies, fins i tot si el pacient requereix hospitalització posterior per COVID-19 greu.
- Es pot prendre **amb aliments o sense**. Els comprimits s'han d'empassar sencers i no s'han de mastegar, partir ni triturar.
- Si el pacient oblida una dosi i està dins les 8 hores següents a l'hora en la qual s'ho pren normalment, s'ha de prendre la dosi oblidada com més aviat millor i reprendre la resta de la pauta posològica amb normalitat. En canvi, si el pacient oblida una dosi i han passat més de 8 hores des de l'hora en la qual s'ho pren normalment, no s'ha de prendre la dosi oblidada, i s'ha de reprendre la resta de la pauta posològica amb normalitat.

Poblacions especials

- Alteració de la funció **renal**:
 - No s'ha d'utilitzar en pacients amb malaltia renal greu (TFGe < 30 ml/min), inclosos els que estan en fase terminal i que requereixen hemodiàlisi.
 - S'ha d'ajustar la dosi en pacients amb malaltia renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 ml/min): 150 mg de nirmatrelvir (**un** comprimit de 150 mg [comprimit de color rosa i ovalat]) i 100 mg de ritonavir (**un** comprimit de 100 mg [comprimit de color blanc en forma de càpsula]) presos conjuntament per via oral **cada 12 hores** i durant **5 dies**.²
- Alteració de la funció **hepàtica**:
 - No s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh classe C).
 - No s'ha d'ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh classe A) o moderada (Child-Pugh classe B).
- **Embaràs i lactància**:
 - En general, no es recomana utilitzar-lo durant l'embaràs.
 - Les dones en edat fèrtil han d'evitar quedar-se embarassades durant el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir i fins a 7 dies després de finalitzar el tractament.³
 - S'ha d'interrompre la lactància durant el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir i, com a mesura de precaució, fins a 7 dies després de finalitzar el tractament.

¹ La prescripció és de 3 comprimits cada 12 hores. Sempre que sigui possible, es recomana que el professional lliuri al pacient el pla de medicació en suport paper perquè aquest disposi de les instruccions bàsiques per a la presa del medicament. És fonamental la presa adequada dels comprimits de nirmatrelvir i ritonavir per assolir l'efecte terapèutic desitjat.

² La prescripció és de 2 comprimits cada 12 hores. És important informar el pacient que, tot i que l'envàs conté dos comprimits de nirmatrelvir per a cada presa, només n'ha de prendre un cada vegada.

³ El tractament pot reduir l'eficàcia anticonceptiva dels anticonceptius hormonals combinats. Es recomana emprar un mètode anticonceptiu de barrera addicional durant el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir i fins al cicle menstrual següent.

Contraindicacions

Abans d'iniciar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir cal garantir l'absència de contraindicacions:

- Malaltia renal greu (TFGe < 30 ml/min), inclosos els que estan en fase terminal i que requereixen hemodiàlisi.
- Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh classe C).
- Embaràs i lactància (*vegeu l'apartat anterior de poblacions especials, per a més informació*).
- Problemes de deglució importants, atesa la impossibilitat de partir o triturar els comprimits.
- Intolerància hereditària a la galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa, ja que els comprimits de nirmatrelvir contenen lactosa.
- Ús concomitant de medicaments que interaccionen de forma clínicament rellevant amb nirmatrelvir/ritonavir (*vegeu l'apartat següent d'interaccions, per a més informació*).

Interaccions

El ritonavir és un **inhibidor potent del CYP3A4** que augmenta les concentracions plasmàtiques dels medicaments que són metabolitzats principalment per aquesta via. Aquest augment de l'exposició incrementa el risc de reaccions adverses. Per a aquells medicaments per als quals les concentracions plasmàtiques elevades poden associar-se a esdeveniments adversos greus i/o potencialment mortals, l'ús de nirmatrelvir/ritonavir està contraindicat.

L'efecte inhibitori ocorre ràpidament des de la primera administració, per la qual cosa les interaccions amb nirmatrelvir/ritonavir són clínicament rellevants tot i tractar-se d'un tractament de durada curta. Cal tenir en compte que l'efecte es manté fins a aproximadament tres dies després de finalitzar el tractament, per la qual cosa els medicaments que s'hagin suspès temporalment poden iniciar-se tres dies després d'acabar el tractament i, en els casos on s'hagi reduït la dosi, es pot reajustar a la dosi anterior també passats aquests tres dies.

D'altra banda, el nirmatrelvir i el ritonavir són **substrats del CYP3A** i, per tant, no s'han d'utilitzar en pacients tractats amb inductors potents del CYP3A4, atès el risc de disminució de les concentracions plasmàtiques d'ambdós fàrmacs i el risc de la pèrdua de l'eficàcia antiviral i la resposta virològica.

Abans d'iniciar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir és fonamental **revisar les interaccions**. S'ha de tenir en compte tota la medicació que pren el pacient:

- Medicació en recepta de dispensació en oficina de farmàcia. Cal consultar les prescripcions vigents en el pla de medicació del pacient.
- Medicació hospitalària de dispensació ambulatoria (MHDA) de dispensació en els serveis de farmàcia hospitalària. En general, aquesta medicació no consta en el pla de medicació del pacient de recepta electrònica. Es recomana consultar la informació als programaris de prescripció però, atès que la informació pot no ser completa, s'ha de verificar sempre amb el pacient (en cas de dubtes, cal consultar el professional hospitalari de referència).
- Medicació sense recepta, prescrita en recepta en format paper, recepta privada o plantes medicinals i altres complements no prescrits en recepta electrònica. Atès que aquesta informació no és accessible electrònicament, cal preguntar-ho explícitament al pacient.

En aquest document es recullen les interaccions més rellevants de nirmatrelvir/ritonavir, que també s'han incorporat en la majoria d'eines d'ajuda a la prescripció del SISCAT. Per a més informació, es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) o el [cercadore específic per a tractaments de la COVID-19](#) de la Universitat de Liverpool.

Medicaments en recepta (de dispensació en oficines de farmàcia)		
Analgèsics		
Oxicams	Piroxicam, lornoxicam, meloxicam	Increment del risc de reaccions adverses associades als oxicams. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Opioides	Petidina	Increment del risc de reaccions adverses associades a la petidina. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Fentanil, oxycodona	Increment del risc de reaccions adverses associades als opioides. Valorar el balanç benefici-risc. Es recomana reduir la dosi de l'opioide si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir fins a tres dies després de finalitzar el tractament. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb paracetamol i antiinflamatoris no esteroïdals (AINE).		
Antiarrítmics		
Classe Ia, Ic i III	Disopiràmida, hidroquinidina, flecaïnida, propafenona, amiodarona, dronedarona	Increment del risc de reaccions adverses cardíques. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Altres	Digoxina	Increment del risc de toxicitat digitàlica. Valorar el balanç benefici-risc. Es recomana monitorar la digoxinèmia si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb blocadors beta.		
Antiinfecciosos		
Antibacterians	Àcid fusídic	Increment del risc de toxicitat hepàtica. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Rifampicina	Risc de pèrdua de l'eficàcia antiviral de nirmatrelvir/ritonavir. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Rifabutina	Increment del risc de reaccions adverses associades a la rifabutina. Valorar el balanç benefici-risc. No sobrepassar la dosi de 150 mg/dia de rifabutina si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
	Eritromicina	Increment del risc de reaccions adverses cardíques. Valorar el balanç benefici-risc. Considerar altres factors de prolongació de l'interval QT. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir.

Antibacterians	Claritromicina	Increment del risc de reaccions adverses cardíaques. Valorar el balanç benefici-risc. Si TFGe 30-60 ml/min, reduir la dosi de claritromicina a la meitat si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir fins a tres dies després de finalitzar el tractament. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
Antifúngics	Itraconazole	Increment del risc de toxicitat hepàtica. Valorar el balanç benefici-risc. No sobrepassar la dosi de 200 mg/dia d'itraconazole si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb lactàmics beta i quinolones.		
Antiepilèptics		
Antiepilèptics inductors enzimàtics	Carbamazepina, fenitoïna, fenobarbital, primidona	Risc de pèrdua de l'eficàcia antiviral de nirmatrelvir/ritonavir. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb levetiracetam, pregabalina i gabapentina.		
Ansiolítics i hipnòtics		
Benzodiazepines ansiolítiques	Clorazepat de potassi	Increment del risc de reaccions adverses associades al clorazepat. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Diazepam	Increment del risc de reaccions adverses associades al diazepam. Associació desaconsellada. Valorar el tractament <u>només</u> si es pot suspendre el diazepam fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
	Clordiazepòxid, clobazam, alprazolam	Increment del risc de reaccions adverses associades a les benzodiazepines. Valorar el balanç benefici-risc. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Benzodiazepines hipnòtiques i sedants	Triazolam, midazolam oral, flurazepam	Increment del risc de reaccions adverses associades a les benzodiazepines. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Brotizolam	Increment del risc de reaccions adverses associades al brotizolam. Valorar el balanç benefici-risc. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Altres benzodiazepines	Clonazepam	Increment del risc de reaccions adverses associades al clonazepam. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.

Hipnòtics relacionats amb les benzodiazepines	Zopiclona, zolpidem	Increment del risc de reaccions adverses associades als hipnòtics. Es pot iniciar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir, però es recomana informar el pacient d'un possible increment de la sedació.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb lorazepam i lormetazepam.		
Antidepressius		
-	Trazodona	Increment del risc de reaccions adverses associades a la trazodona. Precaució, especialment en gent gran. Valorar reduir la dosi de trazodona si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir fins a tres dies després de finalitzar el tractament.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) i inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN).		
Antipsicòtics		
Típics	Pimozida	Increment del risc de reaccions adverses cardíaques. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Haloperidol	Increment del risc de reaccions adverses associades a l'haloperidol. Valorar el balanç benefici-risc. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Atípics	Clozapina, quetiapina, cariprazina, lurasidona, sertindole	Increment del risc de reaccions adverses associades als antipsicòtics. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Risperidona, aripiprazole	Increment del risc de reaccions adverses associades als antipsicòtics. Valorar el balanç benefici-risc. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Broncodilatadors		
LABA	Salmeterol	Increment del risc de reaccions adverses cardíaques. Associació desaconsellada. Valorar el tractament <u>només</u> si es pot suspendre el salmeterol fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb la resta de LABA (formoterol, indacaterol, etc.) i amb els LAMA (tiotropi, etc.).		
Antitrombòtics		
Antiagregants	Ticagrelor	Increment del risc d'hemorràgia. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Clopidogrel	Possible disminució de l'activitat antiagregant. Valorar el balanç benefici-risc. No iniciar nirmatrelvir/ritonavir si hi ha risc trombòtic alt.

Anticoagulants	Apixaban, rivaroxaban	Increment del risc d'hemorràgia. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Dabigatran, edoxaban	Increment del risc d'hemorràgia. Valorar el balanç benefici-risc. Alguns autors suggereixen valorar reduir la dosi la dosi de l'anticoagulant fins a tres dies després de finalitzar el tractament antiviral, però l'evidència és escassa. Es recomana informar el pacient del risc incrementat d'hemorràgia si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Warfarina, acenocumarol	Alteracions en l'activitat anticoagulant. Es recomana vigilància de l'INR si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.

No hi ha interaccions clínicament rellevants amb l'àcid acetilsalicílic (AAS) i les heparines.

Antihipertensius, antianginosos i altres fàrmacs cardiovasculars

Inhibidor de la renina	Aliskirèn	Increment del risc de reaccions adverses associades a l'aliskirèn. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Antagonistes de l'aldosterona	Eplerenona	Increment del risc d'hiperpotassèmia. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
-	Ivabradina	Increment del risc de bradicàrdia excessiva. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
-	Ranolazina	Increment del risc de reaccions adverses associades a la ranolazina. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Blocadors dels canals de calci	Lercanidipina	Increment del risc de reaccions adverses associades a la lercanidipina. Associació desaconsellada. Valorar el tractament <u>només</u> si es pot suspendre la lercanidipina fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
Blocadors alfa	Doxazosina	Increment del risc d'hipotensió. Valorar el balanç benefici-risc. Monitorar l'aparició d'hipotensió si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.

No hi ha interaccions clínicament rellevants amb els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA), antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA-II), furosemda, diürètics tiazídics i espironolactona.

Hipolipemiants

Estatines	Lovastatina	Increment del risc de miopatia i rabdomiòlisi. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
-----------	-------------	--

	Simvastatina	Increment del risc de miopatia i rabdomiòlisi. Associació desaconsellada. Valorar el tractament <u>només</u> si es pot suspendre la simvastatina fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
	Atorvastatina	Increment del risc de miopatia i rabdomiòlisi. Es recomana precaució, especialment en pacients tractats amb dosis altes. Valorar suspendre l'atorvastatina o reduir-ne la dosi fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir.
	Rosuvastatina	Increment del risc de miopatia i rabdomiòlisi. Es recomana precaució, especialment en pacients tractats amb dosis altes. Valorar suspendre la rosuvastatina o reduir-ne la dosi fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir.

No hi ha interaccions clínicament rellevants amb pravastatina, fluvastatina i ezetimiba.

Immunosupressors

Inhibidors de la calcineurina	Ciclosporina, tacrolimús	Increment del risc de reaccions adverses associades als immunosupressors. Associació desaconsellada. El maneig dels ajustos de dosi és complex i requereix expertesa. En general, es recomana evitar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Inhibidors mTOR	Sirolimús, everolimús	Increment del risc de reaccions adverses associades als immunosupressors. Associació desaconsellada. El maneig dels ajustos de dosi és complex i requereix expertesa. En general, es recomana evitar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.

No hi ha interaccions clínicament rellevants amb micofenolat de mofetil, corticoides, metotrexat i azatioprina.

Tractaments per a la hiperplàsia benigna de pròstata i la incontinència urinària

Fàrmacs per a la hiperplàsia benigna de pròstata	Alfuzosina	Increment del risc d'hipotensió greu. Associació desaconsellada. Valorar el tractament <u>només</u> si es pot suspendre l'alfuzosina fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició d'hipotensió.
	Tamsulosina, terazosina, silodosina	Increment del risc d'hipotensió. Valorar el balanç benefici-risc. Monitorar l'aparició d'hipotensió si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Anticolinèrgics urinaris	Fesoterodina 8 mg	Increment del risc de toxicitat anticolinèrgica. Es recomana reduir la dosi a 4 mg/dia de fesoterodina.
	Desfesoterodina 7 mg	Increment del risc de toxicitat anticolinèrgica. Es recomana reduir la dosi a 3,5 mg/dia de desfesoterodina.
	Solifenacina 10 mg	Increment del risc de toxicitat anticolinèrgica. Es recomana reduir la dosi a 5 mg/dia de solifenacina.

Fàrmacs per a la disfunció erèctil		
Inhibidors de la fosfodiesterasa 5	Avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil	Increment del risc d'hipotensió. Associació desaconsellada. Valorar el tractament <u>només</u> si es pot suspendre l'inhibidor de la fosfodiesterasa 5 fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició d'hipotensió.
Altres		
Antigotosos	Colquicina	Increment del risc de reaccions adverses associades a la colquicina. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Fàrmacs per al restrenyiment per opioïdes	Naloxegol, naldemedina	Increment del risc de toxicitat gastrointestinal. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
-	Domperidona	Increment del risc de reaccions adverses cardíques. Associació desaconsellada. Valorar el tractament <u>només</u> si es pot suspendre la domperidona fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
-	Dapoxetina	Increment del risc de les reaccions adverses associades a la dapoxetina. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Derivats ergòtics	Metilergometrina, alcaloides de l'ergot	Increment del risc de vasoconstricció (ergotisme) i crisis hipertensives. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
-	Hipèric	Risc de pèrdua de l'eficàcia antiviral de nirmatrelvir/ritonavir. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb inhibidors de la bomba de protons (IBP), antiàcids, metoclopramida, levotiroxina, hipoglucemiant, al·lopurinol, bifosfonat, inhibidors de l'acetilcolinesterasa (rivastigmina, galantamina i donepezil) i memantina.		

Medicaments hospitalaris (de dispensació en serveis de farmàcia hospitalària [MHDA] o d'administració a l'hospital de dia)		
Antivirals per a l'hepatitis C		
-	Glecaprevir/pibrentasvir, elbasvir/grazoprevir	Increment del risc de toxicitat hepàtica. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Increment del risc de toxicitat hepàtica. Es recomana monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb sofosbuvir, ledipasvir i velpatasvir.		

Antiretrovirals per al VIH		
Antagonista CCR5	Maraviroc	Increment del risc de les reaccions adverses associades al maraviroc. Es recomana ajustar la dosi de maraviroc a 150 mg/12 h, i reprendre la dosi habitual tres dies després de finalitzar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
-	Ritonavir, cobicistat	No és necessari ajustar la dosi de nirmatrelvir/ritonavir ni del tractament antiretroviral. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb inhibidors de la integrasa (raltegravir, dolutegravir, etc.) i inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòtids (ITIAN). Per a més informació, consulteu la taula elaborada per l'Hospital Clínic.		
Tractaments per a l'esclerosi múltiple		
-	Cladribina	Increment del risc de les reaccions adverses associades a la cladribina. En general, es recomana suspendre la cladribina durant la COVID-19 i, per tant, es pot iniciar el tractament amb nirmatrelvir/ritonavir. Si s'administren conjuntament, cal separar les preses 3 hores.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb interferó, acetat de glatiràmer, fingolimod, siponimod, dimetilfumarat, natalizumab i alemtuzumab.		
Immunosupressors		
Inhibidors de la JAK	Tofacitinib, upadacitinib	Increment del risc de les reaccions adverses associades als inhibidors de la JAK. Valorar el balanç benefici-risc. Si s'inicia el tractament, valorar suspendre l'inhibidor de la JAK o reduir-ne la dosi (consultar les fitxes tècniques) fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir.
No hi ha interaccions clínicament rellevants amb baricitinib, filgotinib i immunosupressors selectius biològics.		
Antiinfecciosos		
Antituberculosos	Delamanid	Increment del risc de reaccions adverses cardíques. Valorar el balanç benefici-risc. Considerar altres factors de prolongació de l'interval QT. Realitzar ECG periòdics si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir.
Antifúngics	Voriconazole	Risc de pèrdua de l'eficàcia antifúngica. Valorar el balanç benefici-risc. Es recomana monitorar les concentracions plasmàtiques de voriconazole si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir.
Tractaments oncohematològics		
<i>La majoria dels citostàtics orals poden interaccionar amb nirmatrelvir/ritonavir. En pacients tractats amb aquests fàrmacs, es recomana una valoració multidisciplinària del benefici-risc abans d'iniciar el tractament antiviral.</i>		
Antiandrogènics	Enzalutamida, apalutamida	Risc de pèrdua de l'eficàcia antiviral de nirmatrelvir/ritonavir. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.

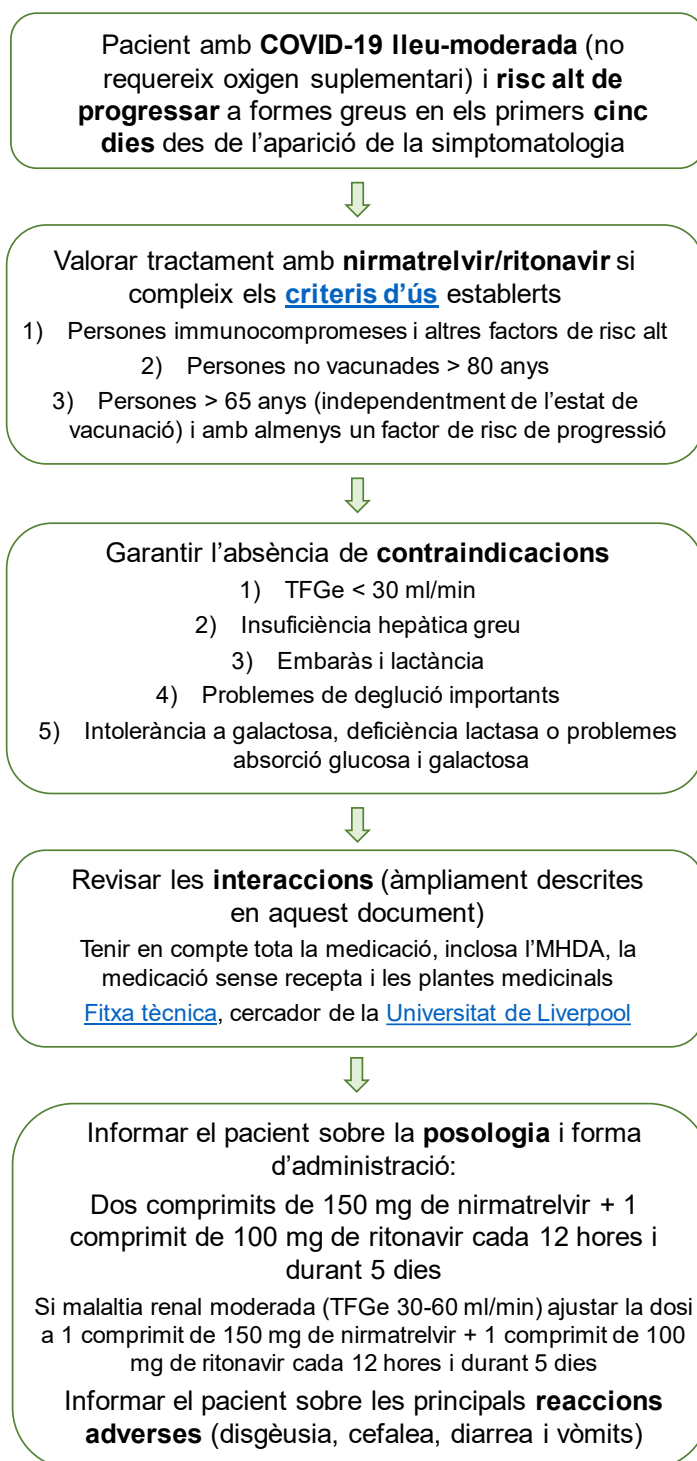
Alcaloides de la vinca	Vincristina, vinblastina	Increment del risc de reaccions adverses associades als alcaloides de la vinca. Associació desaconsellada. Si clínicament es considera necessari el nirmatrelvir/ritonavir, es recomana precaució i monitorar l'aparició de reaccions adverses.
	Vinorelbina	Increment del risc de reaccions adverses associades als alcaloides de la vinca. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
-	Etopòsid	Increment del risc de reaccions adverses associades a l'etopòsid. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir.
Taxans	Paclitaxel	Increment del risc de reaccions adverses associades als taxans. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir.
	Docetaxel, cabazitaxel	Increment del risc de reaccions adverses associades als taxans. Associació desaconsellada. Si clínicament es considera necessari el nirmatrelvir/ritonavir, valorar posposar o reduir la dosi del taxà (consultar les fitxes tècniques) i monitorar l'aparició de reaccions adverses.
Inhibidors de la proteïna-cinasa	Nilotinib, crizotinib, neratinib, temsirolimús, lapatinib, regorafenib	Increment del risc de reaccions adverses associades als inhibidors de la proteïna-cinasa. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Imatinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, ceritinib, erlotinib, brigatinib, lorlatinib, cobimetinib, ibrutinib	Increment del risc de reaccions adverses associades als inhibidors de la proteïna-cinasa. Associació desaconsellada. Si clínicament es considera necessari el nirmatrelvir/ritonavir, valorar suspendre o reduir la dosi de l'inhibidor de la proteïna-cinasa (consultar les fitxes tècniques) fins a tres dies després de finalitzar el tractament antiviral. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
	Palbociclib, ribociclib, abemaciclib, ruxolitinib, axitinib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib	Increment del risc de reaccions adverses associades als inhibidors de la proteïna-cinasa. Associació desaconsellada. Si clínicament es considera necessari el nirmatrelvir/ritonavir, valorar reduir la dosi de l'inhibidor de la proteïna-cinasa (consultar les fitxes tècniques) fins a tres dies després de finalitzar el tractament antiviral. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
	Acalabrutinib	Increment del risc de reaccions adverses associades als inhibidors de la proteïna-cinasa. Associació desaconsellada. Si clínicament es considera necessari el nirmatrelvir/ritonavir, valorar suspendre l'inhibidor de la proteïna-cinasa fins a tres dies després de finalitzar el tractament antiviral. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.

	Gefitinib, vemurafenib, dabrafenib, encorafenib, alectinib, midostaurina	Increment del risc de reaccions adverses associades als inhibidors de la proteïna-cinasa. Valorar el balanç benefici-risc. Monitorar l'aparició de reaccions adverses si s'inicia nirmatrelvir/ritonavir.
	Afatinib	Increment del risc de reaccions adverses associades als inhibidors de la proteïna-cinasa. Si s'inicia el nirmatrelvir/ritonavir, separar l'administració d'ambdós fàrmacs 6 hores i monitorar l'aparició de reaccions adverses.
Altres	Mitotà	Risc de pèrdua de l'eficàcia antiviral de nirmatrelvir/ritonavir. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Venetoclax	Increment del risc de síndrome de lisi tumoral. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Sonidegib, olaparib	Increment del risc de reaccions adverses associades als citostàtics. Associació desaconsellada. Si clínicament es considera necessari el nirmatrelvir/ritonavir, valorar reduir la dosi del citostàtic (consultar les fitxes tècniques) fins a tres dies després de finalitzar el tractament antiviral. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
	Trastuzumab emtansina	Increment del risc de reaccions adverses associades al trastuzumab emtansina. Associació desaconsellada. Si clínicament es considera necessari el nirmatrelvir/ritonavir, valorar posposar el tractament amb trastuzumab emtansina fins a tres dies després de finalitzar el tractament antiviral. Monitorar l'aparició de reaccions adverses.
Altres		
Tractaments hipertensió pulmonar	Bosentan, riociguat	Increment del risc de les reaccions adverses associades als tractaments de la hipertensió pulmonar. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
	Sildenafil, tadalafil	Increment del risc d'hipotensió. Associació no recomanada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Tractaments fibrosi quística	Lumacaftor/ivacaftor	Risc de pèrdua de l'eficàcia antiviral de nirmatrelvir/ritonavir. Associació contraindicada. No iniciar tractament amb nirmatrelvir/ritonavir.
Tractament trombocitopènia immunitària	Fostamatinib	Increment del risc de reaccions adverses associades al fostamatinib. Valorar el balanç benefici-risc. Si s'inicia el tractament, valorar reduir la dosi de fostamatinib (consultar la fitxa tècnica) fins a tres dies després de finalitzar el nirmatrelvir/ritonavir.

Reaccions adverses

Les reaccions adverses més freqüents associades al tractament amb nirmatrelvir/ritonavir són la **disgèusia** (alteració del gust) (5,6%), la **cefalea** (1,4%), la **diarrea** (3,1%) i els **vòmits** (1,1%).

Algorisme resum de maneig de nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)



Criteris d'ús: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>

Fitxa tècnica: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_es.pdf

Cercador d'interaccions de la Universitat de Liverpool: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Bibliografia

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Disponible a: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2118542?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Fitxa tècnica Paxlovid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_es.pdf

Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 (por orden de priorización). Versión 23 de mayo de 2022. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2-por-orden-de-priorizacion/>

University of Liverpool. Interactions with COVID-19 Therapies. Disponible a: www.covid19-druginteractions.org

Medscape Drug Interaction Checker. Disponible a: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Gerència del Medicament – Àrea Assistencial
Servei Català de la Salut