

Publisert: 2.11.2023

Paxlovid og interaksjoner

Vi nærmer oss høysesong for influensa og andre virus, og i den forbindelse er det relevant å minne om antivirale legemidlers store potensial for interaksjoner med andre legemidler. Et eksempel på et legemiddel man bør være oppmerksom på er Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir), som brukes i behandling av voksne med covid-19 sykdom og høy risiko for å utvikle alvorlig sykdom.

CYP3A4- og CYP2D6-hemmere

Paxlovid inneholder proteasehemmeren nirmatrelvir og den potente, irreversible CYP3A4-hemmeren ritonavir. I tillegg er ritonavir også en svak hemmer av CYP2D6 og hemmer av legemiddeltransportøren P-glykoprotein (P-gp) (1,2). CYP3A4, eller Cytokrom P450 3A4, er utvilsomt det mest sentrale enzymet i metabolismen av legemidler. Det har i enkelte kilder blitt estimert at rundt halvparten av alle legemidler metaboliseres av CYP3A4 i større eller mindre grad (3). CYP2D6 er involvert i omdanningen av nærmere en fjerdedel av alle legemidlene som er i bruk (4). Generelt kan derfor hemming av CYP3A4 og CYP2D6 potensielt få store konsekvenser og medføre økt risiko for bivirkninger.

RELIS er kjent med ett tilfelle hvor Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) i kombinasjon med et annet legemiddel har medført svært alvorlige bivirkninger hos en pasient. Risiko for dette kunne blitt betydelig lavere hvis man hadde vært oppmerksom på den mulige interaksjonen mellom legemidlene og doseringen av det andre legemidlet hadde blitt redusert ned mot halvparten i den tiden pasienten brukte begge legemidlene og i den første tiden etterpå.

Legemiddelgjennomgang er anbefalt

I den nasjonale veilederen for beslutninger og anbefalinger om koronavirus anbefales det å gjøre en fullstendig gjennomgang, med interaksjonssøk, av pasientens legemidler, reseptfrie legemidler og kosttilskudd ved behandling med nirmatrelvir/ritonavir (5). Det er også viktig å merke seg at ritonavir hemmer CYP3A4 irreversibelt, slik at det vil ta tid (omtrent tre dager på grunn av at nye enzymer må syntetiseres) før CYP3A4 aktiviteten er gjenopprettet i etterkant (2).

En oversikt over mange av legemidlene som er substrater for CYP3A4 og CYP2D6, og som potensielt kan interagere med nirmatrelvir/ritonavir finnes i preparatomtalen (SPC) for Paxlovid eller i Flockharts legemiddelinteraksjonstabell (1,6). Legemidler som i hovedsak metaboliseres via CYP3A eller CYP2D6, og hvor forhøyede konsentrasjoner er assosiert med alvorlige og/eller livstruende reaksjoner, er kontraindisert i kombinasjon med nirmatrelvir/ritonavir-behandling. En oversikt over hvilke legemidler dette gjelder finnes i preparatomtalen (1).

Samtidig administrering av andre CYP3A4- eller CYP2D6-substrater som kan føre til klinisk relevant interaksjon med nirmatrelvir/ritonavir, anbefales kun hvis nytten er større enn risikoen (1). For eksempel er samtidig behandling med immunsuppressive legemidler en kjent utfordring på grunn av hemming av CYP3A4, smale terapeutiske vindu og risiko for alvorlige bivirkninger (2). Ritonavir har også høy affinitet til (P-gp), og hemmer denne transportøren, og vil derfor kunne påvirke systemisk eksponering av P-gp-substrater (1,2,7). Ved samtidig behandling med legemidler som kan få forhøyet eksponering, bør man derfor overvåke sikkerhet og effekt underveis i behandlingen, og i samsvar med dette bør man redusere dosen eller seponere behandlingen (1).

Hva gjør man ved «null treff» ved søk i interaksjonsdatabaser?

Interaksjonsdatabaser er nyttige verktøy, men de erstatter ikke behovet for egne vurderinger av klinisk risiko og kjennskap til relevant farmakologi (8). Mange interaksjonsdatabaser er gode og gir konkrete råd og forklaringer på interaksjonen. Det kan likevel være vanskelig å tolke opplysningene eller i noen tilfeller fravær av opplysninger. Fravær av treff i databasen betyr ikke nødvendigvis at det ikke foreligger interaksjoner, det kan være at de «bare» ikke er blitt inkludert i det aktuelle interaksjonsverktøyet (9). I

tidligere nevnte kasus hvor en pasient fikk svært alvorlige bivirkninger på grunn av interaksjon med nirmatrelvir/ritonavir og et annet legemiddel ble det gjort interaksjonssøk som ikke ga noe treff i den aktuelle interaksjonsdatabasen.

Ved interaksjonssjekk anbefaler vi derfor å gjøre følgende:

- Undersøk gjerne flere interaksjonsdatabaser. Eksempler på gode interaksjonsdatabaser har RELIS skrevet om i tidligere artikler (8,9).
- Gjør egne vurderinger av klinisk risiko basert på kjennskap til relevant farmakodynamikk og -kinetikk. Hvis det ikke allerede er kjent kan man se i preparatomtalen (SPC) og avsnittet for «farmakokinetiske egenskaper» og «interaksjoner». SPC kan man finne på Legemiddelverkets nettside (legemiddelsok.no).
- Gjør en helhetsvurdering av pasientens behandling, hvor den mulige interaksjonen kan være en av flere faktorer å ta hensyn til.
- Spør en kollega og/eller klinisk farmasøyt.

Vær også oppmerksom på andre antivirale midler!

Hemming av CYP3A4 er en kjent egenskap hos flere antivirale midler. Vær derfor også oppmerksom på dette ved behandling med andre antivirale midler som for eksempel lopinavir og letermovir (6,10).

Referanser

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Paxlovid. <https://www.legemiddelsok.no/> (Lest: 11. oktober 2023).
2. Lemaitre F, Klemens B et.al. Therapeutic Drug Monitoring and Dosage Adjustments of Immunosuppressive Drugs When Combined With Nirmatrelvir/Ritonavir in Patients With COVID-19 Ther Drug Monit 2023;45: 191-9.
3. Spigset O, Molden E. Cytokrom P-450 3A4 – kroppens viktigste arena for legemiddelinteraksjoner. Tidsskr Nor Legeforen 2008 128: 2832-5.
4. Oslo universitetssykehus. Avdeling for farmakologi- klinisk farmakologi. Anx.no. CYP2D6 (Sist oppdatert: 14. juli 2022).
5. Helsedirektoratet. Nasjonalfaglig veileder i Koronavirus – beslutninger og anbefalinger. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/> (Sist oppdatert: 03. oktober 2023).
6. Flockhart DA. Drug Interactions Flockhart Table. <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx> (Sett: 13. Oktober 2023).
7. Molden E. P-glykoprotein – en pumpe av betydning for legemiddelrespons. Tidsskr Nor Lægeforen 2004 124: 2921-3.
8. Jahnsen JA, Bergmann J. Interaksjonsdatabaser er nyttige verktøy. www.relis.no (Publisert: 29. mai 2017).
9. Westergren T, Eek AK. Hjelp til selvhjelp – tips om legemiddelinformasjon. www.relis.no (Publisert: 25. mai 2023).
10. Norsk legemiddelhåndbok. G6 Interaksjoner. G6.1 Tabeller. Tabell 1. <https://www.legemiddelhandboka.no/> (Sett: 13. Oktober 2023).