

Paxlovid 與精神科藥物交互作用參考資料



臺灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會

臨床試驗結果顯示 Paxlovid 對輕度至中度 SARS-CoV-2 感染且有重症危險因子之高風險患者，可顯著降低病人轉為重症及住院之風險。因應最近台灣 COVID 疫情狀況，衛生福利部食品藥物管理署於 111 年 4 月 22 日公告公費 COVID-19 治療用口服抗病毒藥物領用方案。精神疾病(情緒障礙、思覺失調症)、失智症列為重症風險因子之一，經醫師評估治療效益與風險，充分告知病人後，可給予符合條件病人 Paxlovid 治療。但 Paxlovid 與其他藥物交互作用多，臨床醫師使用時須查閱諸多資料，增加臨床負擔。在黃名琪與李正達理事倡議下，生物精神醫學會在短時間內集合各位理監事的努力與討論，整理 Paxlovid 與目前台灣常用精神科藥物交互作用列表，以提供臨床醫師方便快捷的參考資料。因整理時間有限，若有資料不完整或需補充之處，歡迎大家提供建議。

臺灣生物精神醫學暨神經精神藥理學學會理監事會敬上

111 年 6 月 20 日

明確有藥物交互作用

Antipsychotics	Anxiolytics or Hypnotics	Mood stabilizers
Aripiprazole (V)	Alprazolam (V)	Triazolam (X, V)
Brexipiprazole (V)	Brotiazolam (V)	Carbamezapine (X, V)
Clozapine (X, V)	Chlordiazpoxide (V)	Zaleplon (V)
Lurasidone (X, V)	Clonazepam (X, V)	Zolpidem (V)
Pimozide (X, V)	Diazepam (X, V)	
Quetiapine (V)	Estazolam (X, V)	
Zotepine (V)	Flunitrazepam (V)	
	Flurazepam (X, V)	
Antidepressants	Midazolam (V)	
Trazodone (V)	Nitrazepam (V)	
	Nordazepam (V)	
		Others
		Buprenorphine (V)
		Buspirone (V)
		Disulfiram (V)
		Methadone (V)

(X): Temporarily Withhold Concomitant Medication, If Clinically Appropriate or Prescribe Alternative COVID-19 Therapy (NIH suggested)

(V): mainly metabolized by CYP3A4

#: decreased concentrations.

或有藥物交互作用

Antipsychotics

Chlopromazine
Haloperidol
Olanzapine
Risperidone
Thioridazine
Trifluoperazine
Ziprasidone

Antidepressants

Agomelatine
Bupropion*
Citalopram*
Escitalopram*
Fluoxetine*
Fluvoxamine
Imipramine

Mirtazapine
Paroxetine*
Sertraline*
Venlafaxine*
Vortioxetine

Dementia drug

Donepezil
Galantamine

ADHD drugs
Atomoxetine
Clonidine

*: Medications Without Clinically Relevant Interactions (NIH suggested)

無明確藥物交互作用

Antipsychotics

Amisulpiride
Clotiapine
Flupentixol
Paliperidone

Antidepressants

Amitriptyline
Doxepin
Duloxetine
Esketamine
Milnacipran
Moclobemide

Mood stabilizers

Lithium

**Anxiolytics or
Hypnotics**
Bromazepam
Lorazepam
Oxazepam

Dementia drug

Memantine
Piracetam
Rivastigmine

ADHD drugs
Methylphenidate

Others

Acamprosate
Gabapentin
Naltrexone

當情緒穩定劑和抗精神病劑遇上 Paxlovid

鍾安妮/黃名琪

- Paxlovid 目前建議是適用於發病 5 天內、具有重症風險因子之成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 公斤)的輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)確診者。根據「致醫療照護提供者的用藥說明書」^{註一}，醫療照護提供者應查閱適當資料以獲得全面的資訊。
- 以下所指 CYP3A4 substrate 是代謝過程中，CYP3A4 扮演主要角色的藥物，因此易受到 Paxlovid 的 ritonavir 成份影響代謝；ritonavir 會抑制 CYP3A4，故會增加藥物濃度。
- 以下黃標藥物要審慎使用。
- Ritonavir 的 elimination half-life 約 5-6 小時，在 Paxlovid 治療結束後之 1-2 天，原來減量的 psychotropics 再加回去
- Ritonavir 在過去的 HIV 治療已累積多年經驗，以下資料皆係參考這些文獻。

非抗精神病劑(antipsychotics)之情緒穩定劑(mood stabilizers)

	CYP3A4 substrate	常用商品 名	備註
Carbamazepine	V	Tegretol	說明書 ^註 建議禁用 Paxlovid。 也是 CYP3A4 的 inducer，會降低 Paxlovid 濃度，產生抗藥性。 文獻指出，併用 ritonavir，carbamazepine 濃度會上升(DOI: 10.1592/phco.20.9.851.35206)
Lithium	X	Li	
Valproic acid	X	Depakine	DOI: 10.1345/aph.1G418 Valproic acid 的代謝 50%經由 glucuronidation，而 ritonavir 是 glucuronidation inducer，會降低 valproic acid 濃度。
Lamotrigine	X	Lamictal	DOI: 10.1016/j.clpt.2006.04.014 Lamotrigine 的代謝主要是經 glucuronidation，而 ritonavir 是 glucuronidation inducer，會降低 lamotrigine 濃度。

抗精神病劑(antipsychotics)

	CYP3A4 substrate	常用商品名	備註
Aripiprazole	V	Abilify	建議減半並觀察副作用 ^{3,4}
Brexipiprazole	V	Rexulti	建議減半並觀察副作用 ⁴
Clozapine	V / equivocal	Clozaril	說明書 ^{註一} 建議禁用 Paxlovid。 主要是由 CYP1A2 代謝 ¹ ，其次由 CYP 2D6 與 3A4 ² 。 ^{註二}
Lurasidone	V	Latuda	說明書 ^{註一} 建議禁用 Paxlovid。
Pimozide	V	Topimo	說明書 ^{註一} 建議禁用 Paxlovid。
Quetiapine	V	Seroquel	歐洲仿單不建議同時併用，美國建議減 至 1/6 劑量 ^{3,4}
Zotepine	V	Lodopin	主要由 CYP3A4 代謝，一部分由 CYP1A2 與 CYP2D6 代謝 ³ ，併用時 zotepine 濃度上升，應注意相關副作用 ³
Amisulpiride	X	Solian	
Clotiapine	X ⁵	Etumine	
Chlorpromazine	X	Wintermin	主要是由 CYP2D6 和 CYP1A2 代謝 ³ 。 CYP 3A4 的角色不明 ¹ ，不需預先調整 劑量，但須注意相關副作用 ³
Flupentixol	X	Fluanxol	主要由 sulfoxidation 代謝
Haloperidol	X	Haldol	主要是由 CYP2D6 代謝 ³ ，CYP 3A4 的 角色不明 ¹¹ 。不需預先調整劑量，但須 注意相關副作用 ³
Olanzapine	X	Zyprexa	主要由 CYP1A2 代謝，其次是 glucuronidation。Ritonavir 會 induce CYP1A2 與 glucuronidation。考量 Paxlovid 短期使用,不需預先調整 olanzapine 劑量 ³
Paliperidone	X	Invega	

Risperidone	X ¹	Risperdal	主要由 CYP2D6 代謝，其次是 CYP3A4。因為同時是 P-gp 受質，而 ritonavir 也會抑制 P-gp ³ ，不需預先調整劑量，但須注意相關副作用
Sulpiride	X	Dogmatyl	
Trifluoperazine	X	Flurazin	是 1A2 受質。有資料顯示 ritonavir 可能會透過 CYP2D6，增加 trifluoperazine 濃度 ^{6,7} ，不需預先調整劑量，但須注意相關副作用
Thioridazine	X	Melleril	主要由 CYP2D6 代謝，其次是 CYP3A4。不需預先調整劑量，併用時應注意相關副作用 ³
Ziprasidone	X	Geodon	只有 1/3 透過 CYP 3A4 代謝 ³ ，併用時不需預先調整劑量，應注意相關副作用 ³

¹ The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 13th edition

² Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology 6th edition

³ Liverpool COVID-19 Drug Interactions website

⁴ Ontario COVID-19 Science Advisory Table

⁵ CYP450 and Its Implications in the Clinical Use of Antipsychotic Drugs

⁶ Treating psychosis in patients with HIV/AIDS

⁷ Medscape drug interaction checker

註一：致醫療照護提供者的用藥說明書(<https://www.chshb.gov.tw/sites/default/files/2022-01/%E8%BC%9D%E7%91%9EPaxlovid%E4%B8%AD%E6%96%87%E8%AA%AA%E6%98%8E%E6%9B%B8%20%28%E5%90%AB%E7%97%85%E4%BA%BA%E8%88%87%E7%85%A7%E9%A1%A7%E8%80%85%E8%AA%AA%E6%98%8E%29.pdf>)

註二：根據紐約州的資料，服用 clozapine 的患者在 COVID-19 感染時，因發燒伴隨的免疫反應會造成 clozapine 濃度上升，clozapine 皆需減量。但因 clozapine 減藥會容易引起復發，宜需審慎評估追蹤。

抗憂鬱劑藥物與Paxlovid的潛在交互作用

李正達，陳牧宏，白雅美

Review date: June 20, 2022

Paxlovid包含：Nirmatrelvir是對抗新冠病毒的M蛋白酶，能抑制病毒的複，而Ritonavir則是對抗人體裡的CYP3A4，是CYP3A4的inhibitor。所以若並用藥物是只靠 CYP3A4 代謝，臨床上將可能顯著上升濃度而造成嚴重副作用。然而所有的抗憂鬱劑都非主要只由 CYP3A4 代謝，且在 FDA 對此藥的說明書(fact sheet)上都非列為禁忌使用，臨床影響也都認為不大而不需特別停用或調整劑量，唯 bupropion及trazodone在說明書中是列為需注意的藥物 (以黃色底標出)。

以下列出台灣常見抗憂鬱劑，CYP3A4 substrate 該欄列出是主要使用CYP3A 代謝的抗憂鬱劑(但有可能同時也會有其他可代謝的 CYP)，在備註欄中的加註是交互作用下可能的濃度變化，一旦濃度可能上升，或有增加副作用的機會，一旦濃度可能下降，可能藥物效果會變差。

antidepressants	CYP3A4 substrate	Brand name	Notes
trazodone	V	Mesyrel	FDA 說明書上提醒要注意 ¹ trazodone 濃度可能上升 ²
bupropion	Δ	Wellbutrin	FDA 說明書上提醒要注意 ¹ bupropion 濃度可能下降 ² NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用 ³
citalopram	Δ(30-35%)	Cipram	citalopram 濃度可能微量上升 ² NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用 ³
escitalopram	Δ(30-35%)	Lexapro	escitalopram 濃度可能上升 9% ² NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用 ³
fluoxetine	Δ	Prozac	fluoxetine 濃度可能上升 ² NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用 ³
fluvoxamine	Δ	Luvox	fluvoxamine 濃度可能上升 ²
mirtazapine	Δ	Remeron	mirtazapine 濃度可能上升 ²

paroxetine	Δ	Seroxat	paroxetine 濃度可能上升 ² NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用 ³
sertraline	Δ	Zoloft	sertraline 濃度可能下降 ² NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用 ³
agomelatine	X	Valdoxan	agomelatine 濃度可能下降 ²
amitriptyline	X	Tryptanol	NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用 ³
doxepin	X	Sinequan	
duloxetine	X	Cymbalta	
esketamine	X	Spravato	
imipramine	X	Tofranil	imipramine 濃度可能上升 ²
milnacipran	X	Ixel	
moclobemide	X	Aurorix	
venlafaxine	X	Efexor	venlafaxine 濃度可能上升 ²

V: 主要由 CYP3A4 代謝

Δ: 部份由 CYP3A4 代謝

X: 主要由 CYP3A4 以外其他方式代謝

References:

1. Food and Drug Administration (FDA). Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid (nirmatrelvir; ritonavir). Retrieved April 27, 2022. Available on the World Wide Web at https://www.fda.gov/media/155050/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery
2. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
3. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>

Benzodiazepine 和 Paxlovid 成份 ritonavir 的交互作用

杜學淵/蘇璿允/黃名琪

- **Benzodiazepine** 大多為 **CYP3A4 substrate**，如以下黃色標記者。若併用 Paxlovid，宜審慎使用、減半、甚至停用。以下備註處係參考兩份參考文件之建議。
- Ritonavir 的 elimination half-life 約 5 小時，在 Paxlovid 治療結束之後 1-2 天，原來減量藥物可以再加回去

Benzodiazepine	CYP3A4 substrate	商見商品名	備註 ^{1,2}
Alprazolam	v	Xanax	減半使用
Brotiazolam	v	Lendormin	
Chlordiazpoxide	v	Librium	審慎使用
Clonazepam	v	Rivotril	審慎使用
Diazepam	v	Valium	審慎使用
Estazolam	v	Eurodin	停用
Flunitrazepam	v	FM2	
Flurazepam	v	Dalmadorm	停用
Midazolam	v	Domicuum	禁用口服製劑
Nitrazepam	v	Mogadon	
Nordazepam	v	Calmday	
Triazolam	v	Halcion	禁用
Zaleplon	v	Sotalon	
Zolpiclone	v	Imovane	
Zolpidem	v	Stilnox	
Bromazepam	x	Lexotan	
Lorazepam	x	Ativan	
Oxazepam	x	Alepam	

參考資料來源

1. https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_176.pdf
2. https://www.med.umich.edu/asp/pdf/outpatient_guidelines/Paxlovid-DDI.pdf

ADHD 藥物遇上 Paxlovid

鍾安妮

- Paxlovid 目前建議是適用於發病 5 天內、具有重症風險因子之成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 公斤)的輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)確診者
- 以下所指 CYP3A4 substrate 是代謝過程中，CYP3A4 扮演主要角色的藥物，因此易受到 Paxlovid 的 ritonavir 成份影響代謝；ritonavir 會抑制 CYP3A4，故會增加藥物濃度。

	CYP3A4 substrate	常用商品名	備註
Atomoxetine	X	Strattera.	主要經由 CYP 2D6 代謝 ¹ ，但 ritonavir 可能會透過 CYP 2D6 的路徑影響到 atomoxetine 濃度 ² ，須注意相關副作用。
Clonidine	Minor	Catapres	經由 CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4/5 代謝。交互作用極小，大約七成的 clonidine 經由尿液排出，幾乎為原型藥物 ³ ，過去研究也顯示 clonidine 儘管經由肝臟代謝，但極少因為 CYP450 代謝路徑影響產生藥物交互作用。 ⁴
Methylphenidate	X	Ritalin, Ritalin LA, Concerta, Methydr	Ritalin 主要由水解(或 de-esterification)的 carboxylesterase (CES)代謝，P450 的誘發劑或抑制劑並不會對 Ritalin 的藥物動力學造成任何相關的影響。 doi.org/10.1124/jpet.104.067116

¹ Prescriber's Guide: Stahl's Essential Psychopharmacology 6th edition

² Medscape drug interaction checker

³ Liverpool COVID-19 Drug Interactions website

⁴ Implications of Cytochrome P450 Interactions When Prescribing Medication for Hypertension

成癮藥物和 Paxlovid 中的成份 ritonavir 的交互作用

黃名琪

- Paxlovid 目前建議是適用於發病 5 天內、具有重症風險因子之成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 公斤)的輕度至中度新型冠狀病毒疾病(COVID-19，嚴重特殊傳染性肺炎)確診者。根據「致醫療照護提供者的用藥說明書」^{註一}，醫療照護提供者應查閱適當資料以獲得全面的資訊。
- 以下所指 CYP3A4 substrate 是指主要由 CYP3A4 代謝的藥物，易受 Paxlovid 中的 ritonavir 成份影響代謝；ritonavir 是 CYP3A4 inhibitor，故會增加這些藥物濃度。以下黃標藥物要審慎使用。
- Ritonavir 的 elimination half-life 約 5 小時，在 Paxlovid 治療結束後 1-2 天，原來減量藥物可以再加回去
- Ritonavir 在過去的 HIV 治療已累積多年經驗，以下資料皆係參考這些文獻。

	CYP3A4 substrate	常用商品名	參考資料
Buprenorphine	v	Desud, Suboxone	doi: 10.1086/508188. 對於穩定服用 Buprenorphine/naloxone (16/4 mg) 的個案，併用 ritoanvir 服用七天會增加 buprenorphine 濃度約 1/3，但不會增加鴉片中毒現象。文獻指出可能不一定要調整 Buprenorphine/naloxone 劑量。
Disulfiram	v	Esperal	doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.12081.x disulfiram (250 mg) 併用 ritonavir 8 天，對 disulfiram 抑制 ALDH 影響不大。
Methadone	v	Methadone	DOI: 10.1086/376907 目前的文獻示服用 ritonavir 七天，不太會增加 methadone 濃度。可能的原因是 methadone 有其他 alternative 代謝途徑
Acamprosate	x	Acamprosate	
Naltrexone	x	Notholic	

失智症用藥與 Paxlovid 的潛在交互作用

田耘/黃尚堅

Review date: May 15, 2022

- ✓ 高齡病患是在新冠肺炎(SARS-CoV-2)疫情中易受感染且導致併發症或死亡的族群之一，而因呼吸道感染所造成的缺氧或譫妄發生於阿茲海默氏症的病患時，將會提高抗病毒藥物的介入需求。¹
- ✓ 阿茲海默氏症的治療用藥包括膽鹼酯酶抑制劑（cholinesterase inhibitor；ChEI）：Rivastigmine (Exelon®)、Galantamine (Reminyl®)和 Donepezil (Aricept®)，以及 NMDA 受器拮抗劑：Memantine (Manotin®)和 Nootropic 製劑：Piracetam (Nootropil®)。
- ✓ Paxlovid (Nirmatrelvir/ritonavir)中 ritonavir 成分抑制 CYP3A4 代謝系統，故有機會增加藥物濃度。阿茲海默氏症用藥與 Paxlovid 的併用或交互作用尚無直接研究。從藥理學角度，在 Paxlovid 給藥治療初期，因 Donepezil 或 Galantamine 代謝被抑制所導致的膽鹼類副作用發生機率可能會增加，主要是噁心及嘔吐；此種狀況下，可依據病人耐受度考慮降低這些藥的維持劑量。以下將對藥物與 CYP3A4 代謝系統的交互作用進行討論。^{2,3,4,5,6}

	CYP3A substrate	常見商品名	備註
Donepezil	Δ	Aricept 愛憶欣	✓ 與CYP3A4 inhibitor 併用，平均濃度上升 36%。 ✓ 目前無指引建議調整劑量。 ✓ NIMH 認為沒有臨床上顯著交互作用。
Galantamine	Δ	Reminyl 利憶靈	✓ 與CYP3A4 inhibitor 併用，平均濃度上升 10~40%。 ✓ 目前無指引建議調整劑量。 ✓ Medscape 認為沒有臨床上顯著交互作用
Rivastigmine	X	Exelon 憶思能	✓ 主要由乙醯膽鹼酯酶結合水解代謝，CYP450 不影響其代謝。 ✓ 目前無指引建議調整劑量。 ✓ Medscape 認為沒有臨床上顯著交

			互作用。
Memantine	X	Ebixa 憶必佳 Exmem 拾憶	✓ 由腎臟主動陽離子通道系統排除，CYP450 不影響其代謝。 ✓ 目前無指引建議調整劑量。 ✓ Liverpool 認為沒有臨床上顯著交互作用
Piracetam	X	Nootropil 諾多必 Noobica 諾必佳	✓ 80-100%原型藥物由腎臟經尿液排除，CYP450 不影響其代謝。 ✓ 目前無指引建議調整劑量。

Δ: 部分由 CYP3A 代謝

X : 由 CYP3A 以外其他方式代謝

Reference

1. Wang H, Li T, Barbarino P, et al. Dementia care during COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10231):1190-1191. doi:10.1016/S0140-6736(20)30755-8
2. The Liverpool COVID-19 Drug Interaction (<https://www.covid19-druginteractions.org>)
3. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(1):61-67. doi:10.1016/j.coph.2005.09.007
4. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*. 2005;11(2):169-182. doi:10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x
5. NIMH COVID-19 Treatment guidelines.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>
6. Medscape drug interaction checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)