

Agenti antivirali antiCOVID19 ed interazioni farmacologiche

Ad oggi, tre agenti antivirali risultano indicati per il trattamento di COVID-19, quali Paxlovid, remdesivir e molnupinavir.

Di seguito si riportano le loro possibili interazioni farmacologiche con altri farmaci concomitanti, in accordo alle attuali conoscenze disponibili.

Nello specifico, per molnupinavir si fa presente che, ad oggi, non sono noti fenomeni di possibili interazioni nè con farmaci né con cibo.

Paxlovid e interazioni con altri farmaci

Paxlovid è un farmaco antivirale indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa.

Paxlovid (PF-07321332/ritonavir) inibisce diverse isoforme del citocromo P450, principalmente CYP3A (CYP3A4 > CYP2D6) e può, quindi, aumentare le concentrazioni plasmatiche di tutti i farmaci che sono catabolizzati da CYP, in particolare di quelli che mostrano un elevato metabolismo di primo passaggio epatico.

Inoltre, il Paxlovid è formulato in associazione al ritonavir che ha la capacità di inibire la glicoproteina P (P-gp) e di indurre glucuronidazione e ossidazione da CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, aumentando quindi la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati attraverso queste vie che si traduce in un ridotto o abbreviato effetto terapeutico di tali farmaci.

Di seguito si riportano le possibili interazioni farmacologiche note, classificate in base alla loro gravità e che si ritengono, pertanto, controindicate, non raccomandate da evitare e quelle che richiedono attento monitoraggio dei possibili segni e sintomi di eventi avversi indesiderati.

I farmaci sono stati categorizzati in base al principale sistema su cui esplicano la loro azione (**farmaci antifiammatori e antimicrobici per uso sistemico**), e per ognuno di essi sono stati messi in evidenza:

- la classe terapeutica di riferimento;
- i meccanismi (qualora noti) che sottendono le singole interazioni;
- gli effetti conseguenti ai meccanismi di interazione;
- i possibili eventi avversi indotti dall'interazione farmacologica;
- suggerimenti utili per un adeguato comportamento clinico.

Infine, i possibili eventi avversi indotti dall'interazione farmacologica sono stati evidenziati in colori differenti in base all'entità e gravità dell'evento stesso sulla salute del paziente trattato. In particolare, sono riportati in rosso gli eventi avversi a maggiore impatto (ipotetico) clinico, blu quelli ad impatto medio/moderato e verde gli eventi avversi ad impatto lieve. È chiaro che il reale impatto sul singolo paziente varia a seconda della singola condizione clinica e di salute.

ASSOCIAZIONI CONTROINDICATE

Farmaci Antinfiammatori

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO
Oxicami	Piroxicam	Meccanismo di interazione non noto	La co-somministrazione del paxlovid con il piroxicam può determinare un incremento degli effetti del piroxicam e, quindi, della sua tossicità.	Aumentato rischio di tossicità gastro-intestinale (ulcera e sanguinamenti gastrointestinali)

Farmaci antimicrobici per uso sistemico

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO
Antimicobatterico	Rifampicina	Rifampicina è un potente induttore del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a PF-07321332/ritonavir	Ridotta esposizione a PF-07321332 e ritonavir	Poteniale perdita della risposta virologica
Antiparassitari	Acido fusidico	Non noto	Si ipotizza un aumento delle concentrazioni plasmatiche sia di acido fusidico che di ritonavir.	

ASSOCIAZIONI NON RACCOMANDATE

Farmaci antimicrobici per uso sistemico

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Antimicrobatterico	Bedaquilina	Inibizione del metabolismo epatico della bedaquilina mediato dal CYP 3A4 Effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT.	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di bedaquilina	prolungamento del QT torsione di punta arresto cardiaco capogiri, aumento delle Transaminasi	La co-somministrazione deve essere evitata; nel caso necessaria si raccomandano controlli periodici dell'elettrocardiogramma e delle transaminasi
Antiparassitario	Delamanid	Non sono disponibili studi di interazione solo con ritonavir. La somministrazione concomitante di delamanid con un potente inibitore del CYP3A (ritonavir) può aumentare l'esposizione al metabolita di delamanid, che è stato associato al prolungamento del QT	Aumento delle concentrazioni del metabolita del delamanid (DM-6705)	prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco	Se si ritiene necessaria la co-somministrazione di delamanid con ritonavir, si raccomanda un monitoraggio ECG molto frequente durante l'intero periodo di trattamento con delamanid
Antimicotico	Voriconazolo	Non ben chiarito.	Ritonavir può diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di voriconazolo.	Riduzione degli effetti terapeutici del voriconazolo	La co-somministrazione di voriconazolo e ritonavir deve essere evitata, a meno che una valutazione del rapporto beneficio/rischio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo

Anti-HCV	gleclaprevir / pibrentasvir	Ritonavir inibisce la P-gp, BCRP e OATP1B	Le concentrazioni sieriche di gleclaprevir / pibrentasvir possono essere aumentate	cefalea aumento asintomatico delle ALT	L'associazione non è raccomandata per un aumentato rischio di innalzamento delle ALT associato ad una maggiore esposizione a gleclaprevir.
----------	-----------------------------	-------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

INTERAZIONI CHE RICHIEDONO UN ATTENTO MONITORAGGIO

Farmaci antimicrobici per uso sistemico

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Antimicrobico erico	rifabutina	Inibizione del metabolismo di rifabutina (substrato e moderato induttore del citocromo P450 3A4) causata dal ritonavir (substrato e potente inibitore di 3A4)	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina.	rash, disturbi gastro-intestinali, alterazioni gastro-Anemia, ematologiche	Ridurre dosi di rifabutina e, se necessario a 150 mg 3 volte alla settimana
Antimicotico	Ketoconazolo Itraconazolo	Inibizione del metabolismo del ketoconazolo e dell'itraconazolo (substrato e moderato	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ketoconazolo e itraconazolo	Aumentato rischio di epatotossicità e reazioni avverse gastrointestinali	Riduzione della dose di ketoconazolo. Monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi

		induttore del citocromo P450 3A4) causata dal ritonavir (substrato e potente inibitore di 3A4)		<p>Per ketoconazolo: Insufficienza surrenalica piressia, edema periferico, test di funzionalità epatica anormale, compromissione della vista</p> <p>per itraconazolo: Scompenso cardiaco congestizio.</p>	
Macrolidi	Eritromicina Claritromicina	Inibizione del metabolismo dell'eritromicina e della claritromicina (substrato e moderato induttore del citocromo P450 3A4) causata dal ritonavir	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei macrolidi	Diarrea, prolungamento del QT, torsione di punta arresto cardiaco	Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando eritromicina. A causa dell'ampia finestra terapeutica di claritromicina, non dovrebbe essere necessaria una riduzione della dose nei pazienti con funzione renale normale. Per i pazienti con compromissione renale, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di claritromicina: clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 mL/min la dose deve essere ridotta del 50%; con clearance della creatinina inferiore a 30 mL/min la dose deve essere ridotta del 75%.
Antiparassitari	Atovaquone	Ritonavir induce glucuronidazione dell'atovaquone	Riduzione della concentrazione plasmatica dell'atovaquone.	Potenziale riduzione della risposta terapeutica all'atovaquone	Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici dell' atovaquone

Anti-HIV	Efavirenz	Non noto	Evidenze suggeriscono che la co-somministrazione di efavirenz con ritonavir determina un aumento della concentrazione del ritonavir del 18% e dell'Efavirenz del 21% con una maggiore frequenza delle reazioni avverse	Capogiro, nausea, parestesia, aumento delle ALT e AST	Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi
----------	-----------	----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------