

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 (**sistema nervoso**), 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 del Sistema Nervoso

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO
Analgesici	Propossifene Petidina	Ritonavir inibisce gli isoenzimi del CYP450 e può interferire con il metabolismo del propossifene	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di propossifene e petidina	Grave depressione respiratoria o anomalie ematologiche
Anticonvulsivanti	Carbamazepina Fenobarbitale Fenitoina	Carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina sono potenti induttori del CYP3A4 e ciò può portare a una ridotta esposizione a PF-07321332 e ritonavir	Ridotta esposizione a PF-07321332 e ritonavir	Potenziale perdita della risposta virologica
Antiemetici	Diidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergonovina	Il ritonavir inibisce il CYP3A4, l'isoenzima responsabile della clearance metabolica dell'ergotamina e dei farmaci correlati	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergot	Aumento del rischio di ergotismo (nausea, vomito, ischemia vasospastica, formicolii e torpore alle estremità, dolori muscolari, oppressioni e dolori toracici del tipo angina pectoris, ipertensione, aumento o diminuzione della frequenza cardiaca).
Sedativi/ipnotici	Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Triazolam Midazolam per os	Riduzione del metabolismo delle benzodiazepine dovuta all'inibizione dell'attività del CYP450 3A4 da parte di ritonavir	Aumento delle concentrazioni plasmatiche delle benzodiazepine	depressione del sistema nervoso centrale, sedazione, confusione, vertigini, atassia, debolezza, deficit cognitivo e motorio
	Petidina ed il suo metabolita Norpetidina	Il ritonavir potrebbe indurre il metabolismo della petidina, aumentandone la conversione nel suo	Aumento concentrazioni del metabolita norpetidina che ha attività sia analgesica che stimolante del SNC	Convulsioni, disorientamento, disturbi visivi, allucinazioni, disforia, euforia, Depressione respiratoria, bradicardia, ipotensione, ipotermia con cute fredda e

		metabolita farmacologicamente attivo, norpetidina		umida, polmonite, shock ed edema polmonare, xerostomia, incremento dell'attività muscolare, tremori muscolari, mioclonia
Antipsicotici	Clozapina Pimozide Lurasidone Quetiapina	Il ritonavir inibisce il CYP3A4, isoenzima responsabile della clearance metabolica di questi farmaci	Aumento delle concentrazioni plasmatiche degli antipsicotici	Prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco

INTERAZIONI CHE RICHIEDONO UN ATTENTO MONITORAGGIO

Farmaci del Sistema Nervoso

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Analgesici	Buprenorfina Norbuprenorfina	Inibizione del metabolismo di buprenorfina causata dal ritonavir (potente inibitore di 3A4). Effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT.	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e del suo metabolita attivo. Tali aumenti però non hanno determinato modifiche farmacodinamiche clinicamente significative in una popolazione di pazienti tolleranti agli oppioidi. Pertanto, potrebbe non essere necessaria una modifica della dose di	Raramente: prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco	Nel caso si renda necessaria la co-somministrazione, può essere opportuno effettuare controlli periodici dell'elettrocardiogramma (soprattutto prima e durante le prime fasi di trattamento). Inoltre, è necessario valutare la presenza di ulteriori fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT come età avanzata, elevati dosaggi di farmaco, sesso femminile, scompensi elettrolitici (bassi livelli ematici K, Ca, Mg), presenza di

			buprenorfina quando i due medicinali sono somministrati insieme.		patologie cardiache (ipertrofia cardiaca, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, bradicardia, fibrillazione atriale) e sindrome congenita del QT lungo
	Fentanyl	Inibizione del metabolismo di fentanyl (mediato dal citocromo P450 3A4) causata da ritonavir (potente inibitore di 3A4).	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanyl.	Depressione respiratoria, stato confusionale, delirio , Allucinazioni, ansia, depressione, insonnia, sonnolenza, capogiri, cefalea, anoressia, stipsi, Nausea, ipertensione, tachicardia, palpitazioni, prurito, ritenzione urinaria	Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e degli effetti avversi (compresa la depressione respiratoria) quando il fentanyl è somministrato in concomitanza con ritonavir
	Metadone Morfina	Inibizione della conversione del metadone nel metabolita attivo causata da ritonavir (potente inibitore di 3A4) Possibile induzione della glicuronidazione della morfina causata da ritonavir.	Riduzione dei livelli plasmatici di metadone e morfina	Possibile riduzione degli effetti terapeutici	Potrebbe essere necessario aumentare la dose di metadone o morfina quando somministrati in concomitanza a ritonavir. La modifica della dose deve essere considerata in base alla risposta clinica del paziente alla terapia analgesica

Derivati dell'anfetamina	Amfetamina e derivati amfetaminici Atomoxetina Metilfenidato	Ritonavir inibisce il CYP2D6 e, quindi, il catabolismo dei derivati dell'anfetamina. Effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT.	Aumento della concentrazione di anfetamina e dei suoi derivati.	Prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco	Nel caso si renda necessaria la co-somministrazione, può essere opportuno effettuare controlli periodici dell'elettrocardiogramma (soprattutto prima e durante le prime fasi di trattamento). Inoltre, è necessario valutare la presenza di ulteriori fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT come età avanzata, elevati dosaggi di farmaco, sesso femminile, scompensi elettrolitici (bassi livelli ematici K, Ca, Mg), presenza di patologie cardiache (ipertrofia cardiaca, insufficienza cardiaca, cardiomiopatie, bradicardia, fibrillazione atriale) e sindrome congenita del QT lungo
Anticonvulsivanti	Divalproex Lamotrigina	Ritonavir somministrato come potenziatore farmacocinetico induce l'ossidazione da parte del CYP2C9 e la glucuronidazione del divalproex e della lamotrigina.	Riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticonvulsivanti.	Possibile riduzione degli effetti terapeutici	Si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici o degli effetti terapeutici quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con ritonavir.

Antidepressivi	Amitriptilina, Fluoxetina, Imipramina, Nortriptilina, Paroxetina, Sertralina Desipramina	Ritonavir inibisce il CYP2D6 e, di conseguenza, il catabolismo degli antidepressivi.	Aumento delle concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi	prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco	Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir . Si raccomanda una riduzione del dosaggio della desipramina quando co-somministrata con ritonavir
Antipsicotici	Aloperidolo Risperidone Tioridazina	Ritonavir inibisce il CYP2D6 e, di conseguenza, il catabolismo degli antipsicotici	Aumento delle concentrazioni plasmatiche degli antipsicotici	Prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco sindrome neurolettica maligna (ipertermia, rigidità muscolare generalizzata, instabilità autonoma, stato di coscienza alterato e aumento dei livelli sierici di creatina fosfochinasi). Reazioni avverse extrapiramidali (tremore, rigidità, ipersalivazione, bradicinesia, acatisia, distonia acuta). Discinesia tardiva	Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir.

Ansiolitici	Alprazolam	Inibizione del metabolismo della benzodiazepina (substrato del citocromo P450 3A4) causata dal potente inibitore di 3A4.	Aumento dell'esposizione alla benzodiazepina e del rischio di eventi avversi	Depressione del sistema nervoso centrale, sedazione, confusione, vertigini, atassia, debolezza, deficit cognitivo e motorio	Evitare la cosomministrazione; in alternativa monitorare gli effetti indesiderati della benzodiazepina o ridurre il dosaggio durante la cosomministrazione; considerare, se possibile, benzodiazepine alternative non metabolizzate da 3A4 (per es. lorazepam e oxazepam).
Ansiolitici non benzodiazepinici	Buspirone	Inibizione del metabolismo di buspirone (mediato dal citocromo P450 3A4) causata da ritonavir (potente inibitore di 3A4).	Aumento delle concentrazioni plasmatiche del buspirone	cefalea, nervosismo, sensazione di testa leggera, nausea, sudorazione, palpitazione, dolore toracico, insonnia, diminuzione della capacità di concentrazione, congestione nasale, gola irritata, nausea, dolore addominale, secchezza delle fauci, dolore muscolo-scheletrico, cefalea, debolezza, Vertigini, tachicardia,, sonnolenza, disturbi del pensiero, depressione, confusione, visione sfocata, tinnito, diarrea, costipazione, vomito, parestesie, incoordinamento, tremori, Iperprolattinemia con irregolarità mestruali e disturbi sessuali nel maschio	Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con dosi antiretrovirali di ritonavir.

Ipnotici	Zolpidem	Inibizione del metabolismo dello zolpidem (mediato dal citocromo P450 3A4, 1A2 e 2C9) causato da ritonavir (potente inibitore di 3A4).	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di zolpidem	Sedazione eccessiva	Monitorare con attenzione l'insorgenza di sintomi di tossicità da zolpidem.
----------	----------	--	--	----------------------------	---