

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 Antineoplastici e immunomodulatori**), 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 antineoplastici e immunomodulatori

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO
Inibitori di proteinchinasi	Neratinib	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo del neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche del neratinib	Epatotossicità, insufficienza renale, diarrea, con o senza nausea, vomito e disidratazione, spasmi muscolari creatinina ematica aumentata, disidratazione, epistassi
Inibitore Bcl2	venetoclax	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo del venetoclax	Aumento delle concentrazioni sieriche del venetoclax con aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale alla dose iniziale e durante la fase di aumento. NB: Per i pazienti che hanno completato la fase di aumento e stanno assumendo una dose giornaliera costante di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75%	sindrome da lisi tumorale, neutropenia, anemia, linfopenia, iperpotassiemia, iperfosfatemia, iperuricemia, ipocalcemia, aumento della creatinina ematica

ASSOCIAZIONI NON RACCOMANDATE

Farmaci Antineoplastici e immunomodulatori

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Inibitori di protein chinasi	Ibrutinib	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo dell' ibrutinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'ibrutinib.	sindrome da lisi tumorale ipertensione	La co-somministrazione di ibrutinib e ritonavir deve essere evitata. Se si ritiene che il beneficio superi il rischio e si deve utilizzare ritonavir, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per la tossicità
Antiandrogeni	Apalutamide	Il ritonavir inibisce il CYP 2C8 e 3A4 e, quindi, il metabolismo di apalutamide. Di contro, l'apalutamide è un'induttore del CYP3A4. Effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT.	Aumento delle concentrazioni di apalutamide e ridotta esposizione al paxlovid	Ipotiroidismo,Convulsioni, prolungamento del QT, torsione di punta,Arresto cardiaco,Cadute e fratture Ridotta risposta virologica la paxlovid	

INTERAZIONI CHE RICHIEDONO UN ATTENTO MONITORAGGIO

Farmaci Antineoplastici e immunomodulatori

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Immunosoppressori	Ciclosporina	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo della ciclosporina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina.	disfunzioni renali, parestesia, aumento della bilirubina, delle ALT e AST, Epatotossicità e danno epatico incluse colestasi, ittero, epatite ed insufficienza epatica, aumentato rischio di insorgenza di linfomi e altre neoplasie maligne, in particolare quelle della cute, aumentata suscettibilità alle infezioni, iperkalemia. In caso di sovradosaggio possono inoltre insorgere: vomito, sonnolenza, mal di testa, tachicardia	Ridurre il dosaggio di ciclosporina e monitorarne gli eventuali effetti avversi. In ragione dello stretto indice terapeutico di ciclosporina la riduzione del dosaggio dovrebbe basarsi sul monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche.

	Tacrolimus	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo del tacrolimus	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus	prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco, rischio maggiore di infezioni, condizioni iperglicemiche, diabete mellito, iperkalemia, ipocalcemia, iponatriemia, sovraccarico di liquidi, iperuricemia, visione offuscata, ipertensione, tremore, cefalea, nausea, vomito, orticaria, letargia, incremento dei livelli ematici di azoto e dei livelli di alanina-aminotrasferasi.	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
	Everolimus	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo dell'everolimus	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di everolimus	Gravi infezioni, sindrome nefrosica, iperglicemia, Anemia, Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, linfopenia, ipocalcemia, disidratazione, insonnia, disgeusia, cefalea,	Si raccomanda un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e avversi

				Affaticamento, astenia, edema periferico, piressia, Mestruazioni irregolari, alopecia	
inibitori di protein chinasi	Afatinib	Riduzione dell'eliminazione di afatinib per inibizione della glicoproteina P da parte del ritonavir	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di afatinib	Appetito ridotto, Epistassi Eruzioni cutanee, Aumento dell'ALT e AST Pancreatite, Perforazione gastrointestinale, Malattia polmonare interstiziale	Usare cautela nella somministrazione di afatinib con Paxlovid. Monitorare le reazioni avverse correlate ad afatinib. Separare il più possibile la cosomministrazione (somministrando afatinib almeno 6 ore prima o 12 ore dopo l'inibitore della P-gp).
	Abemaciclib	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo dell'abemaciclib	Aumento dell'esposizione plasmatica ad abemaciclib di circa 3,4 volte e del rischio di effetti tossici.	Tromboembolismo venoso, Malattia polmonare interstiziale , Alopecia, Infezioni, Capogiro Aumento delle ALT e AST, Stanchezza , piressia	La dose di abemaciclib deve essere ridotta ed è necessario monitorare attentamente l'insorgenza di segni e sintomi di tossicità.
	Dasatinib Nilotinib	Il ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo di dasatinib e nilotinib. Effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT	Aumento delle concentrazioni di dasatinib e nilotinib.	Prolungamento del QT, torsione di punta, arresto cardiaco, versamento pleurico ipertensione polmonare trombosi venosa profonda, embolia, depressione, insonnia ,	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

				capogiro, sonnolenza , disturbi della vista	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
	Encorafenib	Inibizione del metabolismo di encorafenib mediato dal CYP3A4.	Aumento dell'esposizione a encorafenib di circa 3-5 volte e del rischio di tossicità.	Appetito ridotto, insonnia, Eventi emorragici, Aumento di GGT, Transaminasi , Creatinina ematica, Lipasi, amilasi, Disfunzione del ventricolo sinistro, prolungamento dell'intervallo QT	Evitare se possibile la cosomministrazione. In caso contrario monitorare con attenzione i segni di tossicità.
	Ceritinib	Inibizione del metabolismo epatico di ceritinib mediato dal CYP 3A4; effetto additivo sul prolungamento dell'intervallo QT.	Aumento delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti indesiderati di ceritinib	prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta ,arresto cardiaco, Pancreatite, Iperglicemia , pericardite, bradicardia, alterazione dei test epatici e pancreatici di laboratorio	Si consiglia di ridurre la dose di ceritinib approssimativamente di un terzo (utilizzando una dose che sia vicina un multiplo di 150 mg). Al termine della cosomministrazione tornare alla dose iniziale di ceritinib; può inoltre essere opportuno effettuare controlli periodici dell'elettrocardiogramma

				, Polmonite Diminuzione del peso	
	Fostamatinib	Inibizione del metabolismo di fostamatinib mediato dal CYP3A4.	Aumento dell'esposizione a fostamatinib	epatotossicità, ipertensione neutropenia, diarrea	Riduzione del dosaggio o della frequenza di somministrazione di fostamatinib.
Alcaloidi della Vinca	vincristina	Il ritonavir inibisce il CYP3A4, isoenzima responsabile del metabolismo della vincristina	Aumento dell'esposizione a vincristina	neutropenia, mialgia, costipazione, febbre, alopecia broncospasmo e dispnea malattia coronarica cardiaca, infarto del miocardio	Monitorare i potenziali effetti collaterali del chemioterapico aggiustandone il dosaggio. Con la sospensione dell'inibitore, dopo un adeguato <i>washout</i> , riportare il dosaggio dell'antineoplastico al livello precedente la terapia di associazione.
	vinblastina	Il ritonavir inibisce il CYP3A4, isoenzima responsabile del metabolismo della vinblastina	Aumento dell'esposizione a vinblastina	Alopecia, Neutropenia, Mialgia, Costipazione, Febbre, Sensazione Di Sordità, Neurite Periferica, Cefalea, Vertigini, Tachicardia Sinusale, Angina Pectoris, Blocco AV, Convulsioni, Aritmia, Sindrome Da Inappropriata Secrezione di ADH	Monitorare i potenziali effetti collaterali del chemioterapico aggiustandone il dosaggio. Con la sospensione dell'inibitore, dopo un adeguato <i>washout</i> , riportare il dosaggio dell'antineoplastico al livello precedente la terapia di associazione.