

## **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 (**cardiovascolare e sangue**), 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 Cardiovascolare

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO
Antiaritmici	Amiodarone Bepridil Dronedarone Encainide Flecainide, Propafenone Chinidina	Il ritonavir inibisce il CYP43A4 e/o 2D6, isoenzimi responsabili della clearance metabolica di questi farmaci	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci anti-aritmici co-somministrati	<b>Prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco)</b> <b>Inoltre, per la Flecainide:</b> <b>Aumento del rischio alterazioni visive, aritmie cardiache ventricolari, ipotensione, insufficienza cardiaca.</b>
Antianginosi	Ranolazina	Il ritonavir inibisce il CYP43A4, isoenzima responsabile del metabolismo della ranolazina	Aumento delle concentrazioni di ranolazina	<b>Aumento del rischio di cardiotossicità: prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, arresto cardiaco</b>
Antipertensivi	Alfuzosina	Il ritonavir inibisce il CYP43A4, isoenzima responsabile del metabolismo della alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina	<b>Ipotensione severa</b>

## ASSOCIAZIONI NON RACCOMANDATE

### Farmaci del Sangue

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Anticoagulanti	Rivaroxaban Vorapaxar	Ritonavir inibisce il CYP3A4 isoenzima responsabile del metabolismo dei due farmaci; inoltre, ritonavir inibisce anche la P-gp.	Aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di rivaroxaban e vorapaxar	<b>Aumentato rischio emorragico</b> (Emorragia cerebrale intracranica, Emorragia dell'occhio, Emottisi, emorragia del tratto gastrointestinale, emorragia del tratto genito-urinario emorragia cutanea e sottocutanea, emorragia dell'occhio), emottisi, ipotensione, cefalea, Sanguinamento gengivale, dolore gastrointestinale e addominale, dispepsia, nausea, stipsi, febbre, dolore ad un arto, eruzione cutanea, ematoma, epistassi, anemia, capogiro, diarrea, vomito, aumento ALT e AST, ecchimosi.	

## INTERAZIONI CHE RICHIEDONO UN ATTENTO MONITORAGGIO

### Farmaci del Sistema Cardiovascolare

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Calcioantagonisti	Amlodipina Nifedipina	Inibizione del metabolismo dell'amlodipina e della nifedipina (substrati del citocromo P450 3A4) causata dal ritonavir (potente inibitore di 3A4)	Ritonavir determina un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei calcioantagonisti.	<b>Ipotensione marcata, vertigini, aumento di peso improvviso; cefalea, edema periferico, flushing</b>	
	Diltiazem	Inibizione del metabolismo del diltiazem (substrato del citocromo P450 3A4) causata dal ritonavir (potente inibitore di 3A4)	Ritonavir determina un aumento delle concentrazioni plasmatiche del calcioantagonista	<b>aritmie cardiache, ipotensione, vertigini, cefalea, edema periferico, flushing</b>	
Inotropi positivi	Digossina	Inibizione del metabolismo e dell'escrezione del glicoside causate dal ritonavir, potente inibitore del citocromo P450 3A4 e, in acuto, della P-glicoproteina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina	<b>Aumento del rischio di tossicità da glicosidi cardioattivi (nausea, vomito, aritmie cardiache, blocco AV, confusione mentale e allucinazioni)</b>	<b>Monitorare i livelli plasmatici e l'insorgenza dei segni di tossicità da glicosidi</b>
Antagonisti dell'endotelina	Bosentan	Ritonavir inibisce la captazione epatica del bosentan mediata dalla proteina trasportatrice OATP	Aumento delle concentrazioni di bosentan	<b>Sincope, Ipotensione, Anemia, calo dell'emoglobina, Aumenti di ALT e AST, Diarrea,</b>	Sospendere la terapia con bosentan 36 ore prima della somministrazione del ritonavir.

		(polipeptide trasportatore di anioni organici)		<b>Reflusso gastroesofageo, cefalea, palpitazione</b>	Ricominciare la somministrazione di bosentan (62.5 mg/giorno o a giorni alterni) dopo 10 giorni dall'inizio della terapia con ritonavir.
Agonisti della guanilato ciclasi solubile	Riociguat	Inibizione del metabolismo e dell'escrezione del riociguat causate dal ritonavir, potente inibitore del citocromo P450 3A4 e della P-glicoproteina	Aumento delle concentrazioni di riociguat	<b>Palpitazioni, Ipotensione Emottisi, Epistassi, Emorragia Polmonare, Dilatazione Addominale, Cefalea, Dispepsia, Nausea, Gastroenterite, Anemia, Capogiro, Diarrea, Vomito, Disfagia, Dolore Addominale, Stipsi, Edema Periferico</b>	Usare molta cautela nell'associazione ed eventualmente monitorare gli effetti avversi del riociguat.

### Farmaci del Sangue

Classe del medicinale	PRINCIPIO ATTIVO	MECCANISMO DI INTERAZIONE	EFFETTO	EVENTO	COMPORTAMENTO CLINICO
Anticoagulanti dicumarolici	Warfarin	L'induzione del CYP1A2 e CYP2C9 porta a livelli ridotti di R-warfarin mentre è minimo l'effetto farmacocinetico su S-warfarin	Livelli ridotti di R-warfarin possono portare a una riduzione dell'effetto anticoagulante	<b>Possibile riduzione degli effetti terapeutici e , quindi, aumento del rischio trombotico</b>	Monitorare il tempo di protrombina e/o l'INR