

UOC di Farmacologia Clinica e Farmacovigilanza

Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica

Non vi sono attualmente evidenze per raccomandare alcun trattamento specifico per COVID-19^a. Molti trial clinici sono in corso con vari potenziali antivirali ed altri farmaci: <https://clinicaltrials.gov/> o sul registro di sperimentazione clinica cinese (<http://www.chictr.org.cn/abouten.aspx>).

Gli antivirali in tabella sono tra quelli riportati dal *Liverpool Drug Interaction Group* in collaborazione con l'Ospedale universitario di Basilea (Svizzera) e Radboud UMC (Paesi Bassi) (<http://www.covid19-druginteractions.org/>).

Farmaci in tabella (in aggiornamento): ANK, anakinra; ATV, atazanavir; AZT, azitromicina; CLQ, cloroquina; DRV/c, darunavir/cobicistat; EMP, emapalumab FAVI, favipiravir; HCLQ, idrossicloroquina; IFN- β -1a, interferone β -1a; LPV/r, lopinavir/ritonavir; NITA, nitazoxanide; RBV, ribavirina; RDV, remdesivir/GS-5734; OSV, oseltamivir; SAR, sarilumab; TCZ, tocilizumab.

	Aggiornato al 30.03.2020					
	Anakinra ¹	Atazanavir	Azitromicina ²	Cloroquina	Darunavir /cobicistat ^{3*}	Emapalumab ¹
Via di somministrazione	EV; SC	Orale	Orale	Orale; EV	Orale	EV
Biodisponibilità	95% SC	60-68%	37%	/	/	100%
Volume di distribuzione (Vd; L)	Non disponibile	Non disponibile	31%	200 - 800	29.1 -147.1 (81.1-180.9 con ritonavir)	4.2-5.6
Frazione legata alle proteine plasmatiche	0%	86%	7-50%	46-74%	95%	0%
Emivita (t_{1/2}) (h)	4-6	7	68	20 - 60 (giorni)	15 <i>Darunavir</i> 3-4 <i>Cobicistat</i>	528

	Anakinra¹	Atazanavir	Azitromicina²	Clorochina	Darunavir /cobicistat^{3*}	Emapalumab¹
Metabolismo	Prevalentemente renale	Epatico CYP3A4	Epatico	CYP2C8; 3A4; 3A5; 2D6; 1A1	CYP3A epatico	Internalizzazione e proteolisi
Induzione/inibizione enzimatica	No	No	No	Inibitore CYP2D6	<i>Darunavir</i> : inibitore CYP3A e P-gp, debole inibitore CYP2D6. <i>Cobicistat</i> : inibitore CYP3A; debole inibitore CYP2D6, P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3.	No
Eliminazione (%)	Renale	Fecale 79% Renale 13%	Biliare Renale 12%	Fecale 50% Renale 50%	Fecale 80-86% Renale 8-14%	<i>Clearance target</i> mediata dipendente dalla produzione di IFN- γ
Dosaggio proposto per COVID-19§	Giorni 1-15: 400 mg/die, in quattro dosi (EV)	Non Disponibile	500 mg primo giorno, poi 250mg per 4 giorni	500-1000mg die <50 kg: 500 mg BID (una settimana) >50 kg: 500 mg BID (primi due giorni) poi 500 mg/die (per 4 giorni).	800 mg/150 mg QD	Primo giorno: 6 mg/kg Giorni 4, 7, 10, 13: 3 mg/kg

	Anakinra ¹	Atazanavir	Azitromicina ²	Cloroquina	Darunavir /cobicistat ^{3*}	Emapalumab ¹
Dosaggio in caso di alterazioni renali	GFR 60-89: Nessuna correzione della dose. GFR 30-59: Utilizzare con cautela. GFR<30 e dialisi: Consigliata somministrazione a giorni alterni.	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Non raccomandato in pazienti in emodialisi.	GFR 10-80: Nessuna correzione della dose. GFR <10 – utilizzare con cautela. Dati limitati.	GFR 10-50: Non è necessario aggiustamento della dose. GFR<10: riduzione del 50% della dose.	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Dati non disponibili per pazienti in dialisi, non è probabile la rimozione.	Non sono richiesti aggiustamenti della dose.
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti in classe di Child-Pugh A e B. Cautela nei pazienti con compromissione epatica grave.	Utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza epatica lieve. Non utilizzare in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.	Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti in classe di Child-Pugh A e B. Cautela nei pazienti con compromissione epatica grave.	Nessuna correzione della dose ma cautela nell'utilizzo e monitoraggio delle transaminasi.	<i>Combinazione:</i> dati non disponibili. <i>Singoli composti:</i> non raccomandato aggiustamento dose in Classe A o B di Child-Pugh.	Non sono richiesti aggiustamenti della dose.
Cardiotossicità	Non Riportata	Possibile prolungamento asintomatico PR.	Possibile prolungamento QT (estrema cautela se somministrato con Idrossicloroquina)	Possibile prolungamento QT	Non riportata	Non Riportata

Continua

	Favipiravir	Idrossiclorochina	Interferone beta-1a⁴	Lopinavir /ritonavir^{5*}	Nitazoxanide	Remdesivir⁶
Via di somministrazione	Orale	Orale	SC; IM	Orale	Orale	EV
Biodisponibilità	98%	/	40% (IM)	/	70	/
Volume di distribuzione (Vd; L)	15-24	/	3	0.5	/	/
Frazione legata alle proteine plasmatiche	54%	30-40%	/	99%	99%	Non noto
Emivita (t1/2) (h)	2-5.5	5.9-504	50-60 (SC) 5-10 (IM)	5-6	7.3	~20
Metabolismo	Aldeide e xantina ossidasi epatiche	CYP2D6; 2C8; 3A4; 3A5	Epatico Renale	CYP3A epatico /	/	Epatico CYP2C8, 2D6, 3A4. Metabolita attivo nucleoside trifosfato
Induzione/inibizione enzimatica	Induzione CYP1A2; 2C9; 2C19; 3A4. Inibizione 2C8; P-gp	Inibitore CYP2D6	No	Inibitore CYP3A4	No	Inibitore in vitro di 3A4, OATP1B1, MRP4. Induttore in vitro 1A2 e 2B6. Non noto
Eliminazione (%)	Renale 82-92%	Renale ~25% Biliare <10%	Renale Epatica	Fecale 83% Renale 11%	Fecale 67% Renale 33%	Non noto
Dosaggio proposto per COVID-19§	600mg TID con dose di carico di 1600mg per non più di 14 giorni	400 mg die; massimo 6.5 mg/kg/die per 5 giorni	Non Disponibile	500mg BID, 2 settimane	600mg BID	200mg dose di carico, seguita da 100mg EV QD per 9 giorni.

	Favipiravir	Idrossiclorochina	Interferone beta-1a⁴	Lopinavir /ritonavir^{5*}	Nitazoxanide	Remdesivir⁶
Dosaggio in caso di alterazioni renali	Non disponibili.	GFR 30-50: massimo 75% dose GFR 10-30: 25-50% della dose GFR <10: 25-50% della dose; usare con cautela.	Non sono necessari aggiustamenti della dose. Usare con cautela e monitorare parametri.	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Dati non disponibili per pazienti in dialisi, non è probabile la rimozione.	/	Non disponibili. Se possibile monitorare funzione renale.
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non disponibili.	Non raccomandato aggiustamento dose; usare con cautela.	Riduzione dose se ALT/AST ≥ 5 volte basale. Usare con cautela e monitorare parametri.	Non somministrare in classe C di Child-Pugh. Pazienti con epatite cronica di tipo B o C in co-trattamento con antivirali hanno rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi.	/	Non disponibili. Se possibile monitorare funzione epatica.

	Favipiravir	Idrossiclorochina	Interferone beta-1a⁴	Lopinavir /ritonavir^{5*}	Nitazoxanide	Remdesivir⁶
Cardiotossicità	Non riportate	Possibile prolungamento QT	Non riportate	Modesto prolungamento asintomatico QT e PR. Rari casi blocco A-V (II e III grado).	/	Non riportato

Continua

	Ribavirina	Oseltamivir	Sarilumab¹	Tocilizumab¹
Via di somministrazione	Orale; EV	Orale	EV	EV
Biodisponibilità	45-65%	>80%	100%	100%
Volume di distribuzione (Vd; L)	5000	0.3-0.4	7.3	7
Frazione legata alle proteine plasmatiche	0%	42% 3% Metabolita Carbossilato	0%	0%
Emivita (t1/2) (h)	298 (dosi multiple); 43.6 (dose singola)	6-10	240	312
Metabolismo	Epatica ed intracellulare	Metabolismo epatico a Oseltamivir carbossilato (CYP indipendente)	Internalizzazione e proteolisi	Internalizzazione e proteolisi
Induzione/inibizione enzimatica	No	No	No	No

	Ribavirina	Oseltamivir	Sarilumab¹	Tocilizumab¹
Eliminazione (%)	Renale 61% Fecale 12%	Renale >90% Feci ~20%	/	/
Dosaggio proposto per COVID-19§	600mg BID	Trattamento: 75 mg BID per 5 giorni Profilassi post-esposizione: 75mg BID, per 2 settimane	200 o 400mg die	400 mg/1h in infusione lenta.
Dosaggio in caso di alterazioni renali	GFR 30-50: dosi a giorni alterni 200mg e 400mg die GFR <30: 200mg die	GFR >60: 75mg BID GFR 30-60: 30mg BID GFR 10-30: 30mg QID GFR <10 – Non raccomandato. Dato non disponibile. Dializzabile, somministrare 30mg dopo ogni sessione emodialisi.	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose con danno renale da lieve a moderato. Dati non disponibili per pazienti in stadio IV e V.	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose. Dati non disponibili per pazienti in stadio IV e V.
Dosaggio in caso di alterazioni epatiche	Non raccomandato aggiustamento dose.	Non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose.	Non raccomandata somministrazione se ALT/AST ≥ 5 volte basale.	Non raccomandata somministrazione se ALT/AST ≥ 5 volte basale
Cardiotossicità	Nessuna	Non Riportati	Non Riportati	Nessuna

**Non dovrebbero essere somministrati senza farmaco "booster" (ritonavir o cobicistat); §dosaggi basati su indicazioni per COVID-19 da trial clinici, WHO e linee guida ad interim.*

¹Un aumento di IL-6 o IL-1, insieme alle altre citochine, può aumentare la concentrazione plasmatica dei farmaci somministrati riducendone il metabolismo epatico (mediato dai CYP), la successiva somministrazione di **tocilizumab, anakinra, sarilumab ed emapalumab** può risultare in una riduzione dei livelli plasmatici dei farmaci per normalizzazione della capacità metabolica epatica^{a,b}.

²Prolungamenti del tratto QT possono avvenire con **azitromicina**. Particolare cautela è necessaria nella co-somministrazione con **idrossiclorochina**.

³La *Johnson & Johnson*, proprietaria della *Janssen Pharmaceutica* che commercializza il **darunavir**, ha evidenziato la mancanza di evidenze che supportano l'uso di terapie a base di darunavir per Sars-CoV-2 (<https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>).

⁴L'**interferone peghilato α2a e 2b** (nello specifico Pegasys® e PegIntron®, non disponibili in Italia) è in corso di sperimentazione al dosaggio rispettivamente di 180 µg e 1.5mcg/kg sottocute una volta a settimana per due settimane. In Cina è stata sperimentata una somministrazione inalatoria con interferone-α (5 milioni UI in 2ml di acqua sterile e somministrati per nebulizzazione due volte al giorno. Non sono stati ancora effettuati studi sulle interazioni nell'uomo.

⁵Un recente trial clinico randomizzato non ha osservato benefici del trattamento rispetto al trattamento standard <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>.

⁶Alcuni dati sulle interazioni farmacologiche di **remdesevir** non sono ancora disponibili.

Note:

- **Ritonavir** è un potente inibitore dei CYP 3A e 2D6 e pertanto quando utilizzato vanno considerati i farmaci concomitanti, indicativamente seguire le indicazioni riportate nella colonna LPV/r.
 - **Atazanavir** può aumentare le concentrazioni di **midazolam** fino a 4 volte
 - *WHO, 2020; Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected; Version 1.2*
- a. Aitken, A. E., Richardson, T. A. & Morgan, E. T. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **46**, 123–149 (2006).
- b. Kim, S., Östör, A. J. K. & Nisar, M. K. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? *Rheumatology International* **32**, 2601–2604 (2012).