



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Scheda Informativa su Lopinavir/ritonavir nel trattamento di pazienti adulti con COVID-19

A cura di: Annalisa Capuano, Società Italiana di Farmacologia, Unità di crisi SIF su SARSCoV- 2, Concetta Rafaniello e Maria Giuseppa Sullo, Università degli

Studi della Campania “Luigi Vanvitelli

10 aprile 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Descrizione del farmaco

La combinazione a dose fissa di lopinavir e ritonavir rientra nella categoria farmacoterapeutica degli antivirali per uso sistemico indicati per il trattamento delle infezioni da HIV. Entrambi i principi attivi sono antiretrovirali, inibitori delle proteasi, strutturalmente simili. In particolare, l'attività antivirale è garantita dal lopinavir che inibendo le proteasi del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 e 2 (HIV-1 e HIV-2) previene il clivaggio della poliproteina gag-pol, con conseguente produzione di un virus immaturo e, dunque, non infettivo. Pertanto, l'effetto antivirale mediato da lopinavir è ascrivibile soprattutto alla capacità dello stesso di prevenire l'infezione a carico di cellule suscettibili. Tuttavia, l'attività in vivo di lopinavir tende a ridursi notevolmente a causa di un elevato metabolismo epatico di primo passaggio mediato dal citocromo P450, in particolare, dalla isoforma CYP 3A4. Tale limite rappresenta il razionale dell'uso combinato di lopinavir con basse dosi di ritonavir; quest'ultimo, infatti, inibendo l'isoenzima CYP3A4, riduce il metabolismo di lopinavir, aumentandone il tempo di permanenza nell'organismo (emivita) agendo, dunque, come un “esaltatore” farmacocinetico [1]. Attualmente, la combinazione lopinavir/ritonavir trova impiego, con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini (a partire dai 14 giorni di età) con infezione da HIV-1 [2]. La combinazione lopinavir/ritonavir è somministrata per via orale (come compresse o soluzione orale). L'assorbimento, in termini di biodisponibilità, aumenta se la combinazione è somministrata con pasti ad elevato contenuto di grassi; relativamente alla distribuzione, lopinavir presenta un'elevata affinità di legame alle proteine plasmatiche, in particolare alla glicoproteina acida alfa-1 (AAG); come detto in precedenza, lopinavir viene prevalentemente metabolizzato a livello epatico, essendo substrato dell'isoforma CYP 3A4, mentre ritonavir, oltre ad inibire tale isoenzima, essendo un induttore enzimatico, determina dunque l'induzione del suo stesso metabolismo e probabilmente anche quello di lopinavir. L'eliminazione avviene soprattutto per via renale e biliare. L'emivita effettiva (dal valore di picco al valore minimo) di lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 5-6 ore, e la

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

clearance orale apparente (CL/F) di lopinavir è tra 6 e 7 l/h [2]. L'impiego off-label di lopinavir/ritonavir in pazienti con infezione da SARS-COV-2 trova razionale su diverse evidenze scientifiche. In particolare, studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che lopinavir condivide con altri farmaci antiretrovirali, inibitori delle proteasi, la capacità di inattivare la proteasi simile alla 3-chimotripsina (3CLpro) che rappresenta un target chiave per la replicazione dei coronavirus umani (SARS e MERS-COV) [3,4]. In linea con tali evidenze, i risultati di studi precedenti, condotti sia su pazienti che su modelli animali, già suggerivano, infatti, che la combinazione lopinavir/ritonavir fosse in grado di migliorare il decorso clinico e sintomatologico di sindromi respiratorie sia da SARS-COV che da MERS-COV [5-7]. Relativamente alla infezione da SARS-COV-2, Young B E e coll hanno pubblicato un *case series* che descrive 18 pazienti affetti da COVID-19 di cui 5 trattati con la combinazione lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 2 volte al giorno) e i risultati hanno evidenziato che 3 dei 5 pazienti hanno mostrato una apparente buona e rapida risposta [8]. Inoltre, nello scorso mese di febbraio 2020, sono state pubblicate delle brevi linee guida rilasciate dall'ospedale Zhongnan dell'Università di Wuhan per la diagnosi e il trattamento della polmonite da SARS-COV-2, che raccomandano l'utilizzo di lopinavir/ritonavir nelle fasi iniziali della malattia per ridurre la mortalità e il consumo di glucocorticoidi sulla base di risultati emersi da una breve revisione sistematica della letteratura [9, 10]. Infine, l'efficacia e la sicurezza di lopinavir/ritonavir sono state valutate in un recente studio clinico, randomizzato e controllato, in aperto, il LOTUS China trial - Lopinavir Trial for Suppression of SARS-CoV-2 in China, condotto su 199 soggetti adulti ricoverati con polmonite da COVID-19. La popolazione in studio presentava una saturazione di ossigeno (SaO₂) ≤ 94%, un rapporto tra pressione parziale di ossigeno (PaO₂) e frazione inspirata di ossigeno (FiO₂) ≤ 300 mmHg ed un punteggio mediano al National Early Warning Score 2 (NEWS2, metodo standardizzato anglosassone per la misurazione della gravità della malattia) di 5. Della popolazione in studio, 99 soggetti sono stati trattati per 14 giorni con lopinavir/ritonavir (400 mg/100mg) due volte al giorno in aggiunta alla terapia standard e 100 pazienti, invece, con la sola terapia standard. I risultati non hanno mostrato alcuna differenza statisticamente significativa sia in termini di quadro sintomatologico (hazard ratio – HR associato al miglioramento della sintomatologia, 1.24; Intervallo di confidenza – IC 95% 0.90-1.72) che di mortalità a 28 giorni (lopinavir/ritonavir 19.2% vs. 25.0% terapia standard; la differenza di -5.8 punti percentuali a favore della combinazione antivirale non ha raggiunto la significatività statistica – IC 95%, -17.3 to 5.7). Lo studio ha inoltre previsto un'analisi post hoc per sottogruppi per valutare l'efficacia di

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

lopinavir/ritonavir vs la sola terapia standard; in particolare, i sottogruppi sono stati selezionati in base al punteggio NEWS2 (≤ 5 o > 5) e alla randomizzazione entro e oltre i 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi. I risultati di tale analisi post-hoc hanno dimostrato una maggiore differenza in termini di mortalità (anche in questo caso non statisticamente significativa anche se numericamente a favore della combinazione lopinavir/ritonavir) tra la combinazione lopinavir/ritonavir vs terapia standard nei pazienti trattati entro 12 giorni dall'insorgenza dei sintomi rispetto a quelli per i quali la terapia farmacologica è cominciata dopo il dodicesimo giorno. Da tale studio, inoltre, è emerso che il numero di pazienti trattati con lopinavir/ritonavir e che presentavano gravi complicazioni (insufficienza renale acuta e infezioni secondarie) o che necessitavano di un supporto respiratorio era inferiore rispetto a quelli che ricevevano la sola terapia standard, suggerendo probabilmente un miglior decorso clinico associato al trattamento antivirale. Sulla base di tali risultati, gli stessi autori hanno sottolineato la necessità di condurre ulteriori studi con l'obiettivo di verificare il reale beneficio clinico associato all'impiego di lopinavir/ritonavir in una fase precoce di malattia [11].

Schema terapeutico proposto

Alla luce delle evidenze ad oggi disponibili e finora descritte l'uso terapeutico del lopinavir/ritonavir può essere considerato, limitandolo, tuttavia, ai pazienti COVID-19 di minore gravità e, in particolare, nelle fasi iniziali della malattia.

In Gazzetta Ufficiale n.69 del 17-3-2020, l'AIFA autorizza la rimborsabilità di lopinavir/ritonavir nel trattamento anche domiciliare in pazienti con COVID-19 con i seguenti dosaggi:

- Lopinavir/Ritonavir cpr: 400 mg lopinavir/100 mg ritonavir 2 volte al giorno;
- Lopinavir/ritonavir soluzione orale (80 mg + 20 mg/ml); 5 ml per 2 volte al giorno (la soluzione orale è consigliabile solo in caso di difficoltà alla deglutizione).

In ogni caso la combinazione è da somministrarsi a stomaco pieno.

Allo stato attuale delle conoscenze, non è consigliabile l'associazione di lopinavir/ritonavir con idrossiclorochina né l'eventuale aggiunta di azitromicina.

Monitoraggio della tossicità del farmaco

Come riportato nella scheda tecnica, le più comuni reazioni avverse associate alla terapia lopinavir/ritonavir osservate durante gli studi clinici sono state diarrea, nausea, vomito, ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia. In

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel. +39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

particolare, diarrea, nausea e vomito possono presentarsi all'inizio del trattamento mentre l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia possono avere una latenza più prolungata. A tal proposito, sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con l'associazione lopinavir/ritonavir, inclusi quelli che hanno sviluppato una ipertrigliceridemia. Nella maggior parte di questi casi i pazienti hanno avuto una storia precedente di pancreatite e/o terapia concomitante con altri medicinali associati alla pancreatite. L'utilizzo della combinazione lopinavir/ritonavir è controindicato in **pazienti con compromissione epatica di grado severo** (ovvero pazienti con epatite cronica C o B).

La combinazione lopinavir/ritonavir è controindicata in soggetti che contemporaneamente assumono farmaci il cui metabolismo è mediato dal citocromo P450, in particolare dalla isoforma CYP 3A4 (vedi Appendice).

Modalità di prescrizione di lopinavir/ritonavir

L'associazione lopinavir/ritonavir è commercializzata in Italia come Kaletra® dall'azienda Abbvie S.r.l. in compresse rivestite con film, da 100 mg + 25mg o 200mg+50mg e come soluzione orale 80mg+20mg/mL soluzione. Il farmaco, di fascia H, è soggetto a prescrizione medica limitativa (RNRL), da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti. Considerata la situazione di emergenza, AIFA ha inserito a carico del SSN (in deroga alla legge 648/96) l'uso off-label di lopinavir/ritonavir per il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2, e pertanto, è richiesto il consenso informato.

Riferimenti Bibliografici

1. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003;63(8):769-802.
2. Lopinavir/ritonavir Scheda tecnica:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaletra-epar-product-information_it.pdf
3. Barrila J, Bacha U, Freire E. Long-range cooperative interactions modulate dimerization in SARS 3CLpro. *Biochemistry*. 2006 Dec 19;45(50):14908-16. PubMed PMID: 17154528; PubMed Central PMCID: PMC2570436.
4. Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Weerasekara S, Hua DH, Groutas WC, Chang KO, Pedersen NC. Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS Pathog*. 2016 Mar 30;12(3):e1005531. doi: 10.1371/journal.ppat.1005531.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

5. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RY, Poon LL, Wong CL, Guan Y, Peiris JS, Yuen KY; HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar;59(3):252-6.

6. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015 Dec 15;212(12):1904-13. doi: 10.1093/infdis/jiv392.

7. Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther*. 2016;21(5):455-9. doi: 10.3851/IMP3002.

8. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar 3. doi: 10.1001/jama.2020.3204.

9. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY, Ren XQ, Sun HM, Wang Y, Wang YY, Weng H, Wei CJ, Wu DF, Xia J, Xiong Y, Xu HB, Yao XM, Yuan YF, Ye TS, Zhang XC, Zhang YW, Zhang YG, Zhang HM, Zhao Y, Zhao MJ, Zi H, Zeng XT, Wang YY, Wang XH; for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020 Feb 6;7(1):4. doi:10.1186/s40779-020-0233-6.

10. Jiang H, Deng H, Wang Y, Liu Z, Sun WM. The possibility of using Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) as treatment for novel coronavirus 2019-nCoV pneumonia: a quick systematic review based on earlier coronavirus clinical studies. *Zhonghua Jizhen Yixue Zazhi*. 2020;29(2):182–186.

11. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jia T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C.

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.

12. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2020/03/17/69/sg/pdf>

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Appendice.

Tabella 1. Alcuni esempi di farmaci altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche si associano ad eventi gravi e/o che mettono a rischio la vita (Tratto dal riassunto delle caratteristiche del prodotto).

| | | |
|---|---------------------------------|--|
| <i>Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa1</i> | Alfuzosina | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che possono portare a grave ipotensione. La co-somministrazione con alfuzosina è controindicata |
| <i>Antianginosi</i> | Ranolazina | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ranolazina che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali |
| <i>Antiaritmici</i> | Amiodarone Dronedarone | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone e dronedarone. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o altre gravi reazioni avverse |
| <i>Antibiotici</i> | Acido Fusidico | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico. La co-somministrazione con acido fusidico è controindicata nelle infezioni dermatologiche |
| <i>Antitumorali</i> | - Neratinib - Venetoclax | - Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali. - Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del |

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

| | | |
|-----------------------------------|---|--|
| | | rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose |
| <i>Antigottosi</i> | Colchicina | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di colchicina. Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica. |
| <i>Antistaminici</i> | Astemizolo Terfenadina | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questi medicinali. |
| <i>Antipsicotici/Neurolettici</i> | - Lurasidone - Pimozide - Quetiapina | -Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali. -Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche, o altri gravi effetti avversi da parte di questo medicinale. -Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che può portare al coma. La cosomministrazione con quetiapina è controindicata |
| <i>Alcaloidi dell'ergotamina</i> | Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina | Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergotamina che portano a tossicità acuta da ergotamina, incluso vasospasmo ed ischemia. |
| <i>Medicinali per la motilità</i> | Cisapride | Aumento delle |

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

| | | |
|---|---|---|
| <i>gastrointestinale</i> | | concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questo medicinale |
| <i>Antivirali ad azione diretta per il trattamento del virus dell'epatite C</i> | - Elbasvir/grazoprevir - Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir | -Aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT). -Aumento delle concentrazioni plasmatiche di paritaprevir; pertanto, aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) |
| Farmaci che modificano il profilo lipidico | | |
| <i>Inibitori della HMG Co-A Reduttasi</i> | Lovastatina, simvastatina | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia inclusa rabdomiolisi |
| <i>Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)</i> | Lomitapide | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide |
| <i>Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)</i> | Avanafil Sildenafil -Vardenafil | - Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil. -Controindicato solamente quando impiegato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento della possibilità di reazioni avverse associate a sildenafil (che includono ipotensione e sincope). - Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil |
| Sedativi/Ipnotici | Midazolam orale, triazolam | Aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam e triazolam. Di |

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

| | | |
|-----------------------------|---------------------|--|
| | | conseguenza, aumento del rischio di estrema sedazione e di depressione respiratoria da parte di questi medicinali. |
| Preparazioni a base di erbe | Erba di S. Giovanni | Riduzione delle concentrazioni plasmatiche e degli effetti clinici di lopinavir/ritonavir |

Tabella 3.1. Farmaci a rischio di interazione che non devono essere co-somministrati con cloroquina/idrossicloroquina.

| Classe di farmaci | Molecole |
|----------------------|--------------------|
| <i>Antibatterici</i> | Rifampicina |
| | Rifapentina |
| <i>Analgesici</i> | Destropropossifene |
| <i>Anti-aritmici</i> | Amiodarone |

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it