

Interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti fra AED e farmaci usati in pazienti con COVID-19

La tabella riporta le **interazioni clinicamente rilevanti** ad oggi note, che può rendere la somministrazione dei farmaci antivirali non efficace, richiedendo un aggiustamento delle posologie. Anche i farmaci AE possono subire variazioni delle concentrazioni, che richiedono valutazioni personalizzate, anche con monitoraggio del livello plasmatico.

Trattandosi di situazioni emergenziali occorre quindi considerare attentamente le situazioni individuali.

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.

	ANK ¹	*ATV/r	AZT ^{2,3}	CLQ ⁴	*DRV/c ⁵	EMP ^{1,3}	FAVI	HCLQ	IFN-β-1a ³	*LPV/r ⁶	NITA	RBV	RDV ⁷	OSV	SAR ¹	TCZ ¹
Acido valproico	↓	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↓
Brivaracetam	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↓	↔	↑	↔	↔	↔	↔
Carbamazepina	↓	↓↑	↔	↓	↓↑	↓	↔	↓	↔	↓↑	↔	↔	↓	↔	↓	↓
Cannabidiolo	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Cenobamato	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clonazepam	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↓
Clobazam	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↓
Diazepam	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↓
Eslicarbazepina	↔	♥↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	♥↓	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Etosuccimide	↓	↑	↔	↔	↑	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Felbamato	↔	↓	↔	♥↓	↓	↔	↔	♥↓	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fenitoina	↓	↓	↔	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↑	↔	↓	↔	↓	↓
Fenobarbital	↓	↓	↔	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↓
Gabapentin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ketamina	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Lacosamide	↔	♥↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	♥↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lamotrigina	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓
Midazolam	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↓
Oxcarbazepina	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Perampanel	↔	↑	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pregabalin	↔	↔	♥↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Primidone	↓	↓	↔	↓	↓	↓	↔	↓	↔	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↓
Propofol	↔	♥↔	↔	♥↔	↔	↔	↔	♥↔	↔	♥↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Retigabina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rufinamide	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↓	↔	↔	↓	↔	↔	↔
Sultiame	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tiagabina	↔	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tiopentale	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramato	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vigabatrin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zonisamide	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

*Non dovrebbero essere somministrati senza farmaco "booster" (ritonavir o cobicistat); AE, antiepilettici.



Tabella sulle Interazioni tra Farmaci COVID e Farmaci Antiepilettici – Commissione Farmaco LICE
(a cura di E. Russo e Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica – Università Magna Graecia di Catanzaro)

- ↑ potenziale incremento della concentrazione dell'AED;
↓ potenziale riduzione della concentrazione dell'AED;
↗ Potenziale incremento della concentrazione del farmaco COVID;
↘ Potenziale riduzione della concentrazione del farmaco COVID;
↔ nessun effetto significativo;
♥ Uno o entrambi i farmaci possono causare disritmie.

	Questi farmaci non dovrebbero essere co-somministrati.
	Potenziali interazioni possono richiedere un aggiustamento del dosaggio o attento monitoraggio.
	Potenziali interazioni probabilmente di debole intensità. È improbabile che ulteriori azioni/monitoraggio siano necessarie.
	Nessuna interazione clinicamente significativa.

¹ Un 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}.

² Prolungamenti del tratto QT possono avvenire con **azitromicina, cloroquina ed idrossicloroquina**. Particolare cautela è necessaria nella loro co-somministrazione.

³ Non sono stati ancora effettuati studi sulle interazioni nell'uomo.

⁴ La **cloroquina** non dovrebbe essere somministrata in pazienti con epilessia. L'**idrossicloroquina** può abbassare la soglia convulsiva.

⁵ La *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>). Vedi sotto per **cobicistat**.

⁶ Un recente trial clinico randomizzato non ha osservato benefici del trattamento rispetto al trattamento standard <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>.

⁷ Alcuni dati sulle interazioni farmacologiche di **Remdesevir** non sono ancora disponibili.

Note:

- **Ritonavir** è un forte inibitore del CYP3A e 2D6 di per sé, indipendentemente dall'antivirale co-somministrato. La **carbamazepina**, il **fenobarbital** e la **fenitoina** non sono raccomandate in co-trattamento.
- **Cobicistat** è un forte inibitore del CYP3A4 di per sé; la **carbamazepina**, il **fenobarbital** e la **fenitoina** non dovrebbero essere utilizzati in co-trattamento.
- **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.*
- 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/>).

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).