

Klinički važne interakcije antiepileptičkih lijekova (AEL) i lijekova korištenih u liječenju oboljelih od COVID – 19

„The Liverpool Drug Interaction Group“ (utemeljena na Sveučilištu u Liverpoolu, UK), u suradnji sa Sveučilišnom bolnicom u Baselu (Švicarska) i Sveučilišnim medicinskim centrom Radboud (Nizozemska) (<http://www.covid19-druginteractions.org/>) kontinuirano ažurira listu interakcija raznih skupina lijekova. Ova tablica je adaptirana iz njihovog vrijednog rada.

U svjetlu farmakoloških interakcija, obavezan je individualni pristup svakom slučaju.

Prijavljeni lijekovi (*kontinuirano se ažurira*): ATV, atazanavir; DRV/c, darunavir/cobicistat; LPV/r, lopinavir/ritonavir; RDV, remdesivir/GS-5734; FAVI, favipiravir; CLQ, chloroquine; HCLQ, hydroxychloroquine; NITA, nitazoxanide; RBV, ribavirin; TCZ, tocilizumab; IFN- β -1a, interferon β -1a; OSV, oseltamivir.

	ATV	*DRV/c ¹	*LPV/r	RDV ²	FAVI	CLQ	HCLQ	NITA	RBV	TCZ ³	IFN- β -1a ⁴	OSV
Brivaracetam	↔	↔	↓	↔	↔	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔
Carbamazepine	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↔
Cannabidiol	↔	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Cenobamate	↓	↓	↓	↔	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Clonazepam	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clobazam	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eslicarbazepine	↓♥	↓	↓♥	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Ethosuximide	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Felbamate	↓	↓	↓	↔	↔	♥↓	♥↓	↔	↔	↔	↔	↔
Gabapentin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lacosamide	♥↔	↑	♥↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lamotrigine	↔	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxcarbazepine	↓	↓↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Perampanel	↑	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Phenytoin	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↑	↔	↓	↔	↔
Phenobarbital	↓	↓↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↔
Pregabalin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Primidone	↓	↓	↓↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↓	↔	↔
Retigabine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rufinamide	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔
Sulthiame	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tiagabine	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramate	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valproic acid	↔	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vigabatrin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zonisamide	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

*Ne bi se smjeli primjenjivati bez „booster“ lijeka (ritonavir ili cobicistat).

↑ Potencijalno povećano djelovanje istodobno primjenjivanih lijekova;

↓ Potencijalno sniženo djelovanje istodobno primjenjivanih lijekova;

↗ Potencijalno povećana izloženost lijeku za COVID;

↘ Potencijalno snižena izloženost lijeku za COVID;

↔ Bez značajnog učinka;

♥ Jedan ili oba lijeka mogu uzrokovati QT i/ili PR prolongaciju

↗	Lijekovi koji se ne bi trebali zajedno primjenjivati.
↘	Potencijalna interakcija koja može zahtijevati prilagodbu doze ili pomno praćenje.
↗	Potencijalna interakcija najvjerojatnije slabog intenziteta. Dodatno djelovanje/monitoring ili prilagodba doze najvjerojatnije neće biti potrebno.
↔	Ne očekuje se klinički značajna interakcija.

¹Trenutno, Johnson & Johnson, vlasnik tvrtke Janssen Pharmaceutica koja je vlasnik lijeka **Darunavir**, naznačio je manjak dokaza koji bi podržali liječenje SARS-CoV-2 bazirano na Darunaviru (<https://www.njn.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>).

²Neki podatci o interakciji **Remdesivira** s drugim lijekovima nisu još dostupni.

³Porast IL -6, kao i drugih citokina, može poboljšati koncentraciju primijenjenih lijekova reducirajući jetreni metabolizam (CYP – posredovani), a liječenje s **Tocilizumabom** (anti-IL6R) može sniziti plazmatsku koncentraciju drugih prethodno primijenjenih lijekova zbog normalizacije jetrenog metabolizma.²

⁴Nije još učinjena niti jedna studija na ljudima za procjenu interakcije lijekova.

Bilješke:

- Ritonavir je jak inhibitor CYP 3A i 2D6 *per se*, neovisno o istodobnoj primjeni anitvirusnih lijekova.
- Atazanavir može povisiti plazmatsku koncentraciju **midazolama** do 4 puta.
- Također, pogledajte **SmPC** za daljnju informaciju.

1. 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).
2. Kim, S., Östör, A. J. K. & Nisar, M. K. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern? *Rheumatology International* **32**, 2601–2604 (2012).

E. Russo i L. Iannone (Farmakološka škola, Sveučilište u Catanzaru, Mater Domini Sveučilišna bolnica, Catanzaro, Italija)