

# Allegato 5 Interazioni farmacologiche che coinvolgono metadone e buprenorfina

Le interazioni farmacologiche si verificano quando i farmaci esercitano effetti sinergici o antagonisti (cosiddette interazioni farmacodinamiche) o perché la presenza di un farmaco influenza l'assorbimento, la distribuzione, la circolazione, il metabolismo o l'eliminazione di un altro farmaco (cosiddette interazioni farmacocinetiche).

## A5.1 Interazioni farmacodinamiche

### Sedazione

Qualunque farmaco induca sedazione può provocare uno stato di sedazione additiva, se somministrato con metadone e buprenorfina, aumentando il rischio di overdose di sedativi. Tra queste sostanze vi sono le benzodiazepine, l'alcol, altri farmaci sedativi ad azione psicotropa (come fenotiazine e altri antipsicotici), antidepressivi triciclici e altri ad azione sedativa, gli agonisti alfa-adrenergici (come la clonidina e la lofexidina) e gli antistaminici ad effetto sedativo. La maggior parte dei decessi da overdose associati a metadone e buprenorfina si verifica a seguito della combinazione con uno o più di questi farmaci sedativi.

### Astinenza da oppiacei

Gli antagonisti degli oppiacei, come il naltrexone, provocano astinenza da oppiacei in pazienti in trattamento con metadone e buprenorfina. In questa popolazione di pazienti, il naltrexone non può essere impiegato per la gestione della dipendenza da alcol. Anche una combinazione di agonisti e agonisti parziali può indurre astinenza da oppiacei. Il metadone, in genere, non deve essere associato ad agonisti parziali come buprenorfina, pentazocina, nalbupina o butorfanolo. Nei pazienti in trattamento con buprenorfina, che stanno assumendo anche agonisti degli oppiacei per il dolore, si può osservare una remissione incompleta dei sintomi dolorosi.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Un gruppo di farmaci influenza il tempo di depolarizzazione e successiva ripolarizzazione del muscolo ventricolare cardiaco, corrispondente all'intervallo QT di un elettrocardiogramma. Un prolungamento dell'intervallo QT predispone i pazienti a gravi aritmie cardiache, come la sindrome del complesso QT allungato (*torsades de pointes*) e altre tachiaritmie ventricolari che, se non trattate, possono risultare fatali. Il metadone è uno di questi farmaci. Le associazioni di metadone con altri farmaci che prolungano l'intervallo QT devono essere usate con cautela, perché possono aumentare ulteriormente il rischio di aritmie cardiache associate al prolungamento dell'intervallo QT. Questi farmaci sono principalmente antiaritmici di classe I o III, agenti bloccanti il canale del calcio, alcuni farmaci antipsicotici e alcuni antidepressivi (vedere la Tabella A5.1 per una lista più completa). Anche i farmaci responsabili di disturbi elettrolitici (come ipokaliemia e ipomagnesemia) determinano un maggior rischio di aritmie associate al prolungamento dell'intervallo QT (diuretici, lassativi, ormoni corticosteroidi con attività mineralcorticoide). La buprenorfina non sembra produrre un prolungamento clinicamente significativo dell'intervallo QT.

## A5.2 Interazioni farmacocinetiche

Metadone e buprenorfina vengono metabolizzati principalmente dalle vie enzimatiche del citocromo P450. Svariate droghe e farmaci inducono o inibiscono

gli enzimi del citocromo P450. Il processo di induzione è relativamente lento, perché dipende dalla sintesi di nuove proteine enzimatiche, e può compiersi anche in più giorni, mentre l'inibizione può avvenire rapidamente, in base alla concentrazione della sostanza inibente.

Il metadone viene largamente metabolizzato da metaboliti attivi a metaboliti prevalentemente inattivi dal CYP3A4 e, in quantità minori, dal CYP1A2, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C8, nonché forse dal CYP2C9 e CYP2C19<sup>[275,276,277,278,279,280,281,282,283]</sup>. Gli induttori dell'enzima CYP possono ridurre la concentrazione plasmatica di metadone, mentre gli inibitori possono aumentarla. In virtù del rischio potenziale di overdose di sedativi, i pazienti in trattamento metadonico devono essere sottoposti a rigida osservazione, quando intraprendono una terapia con inibitori del citocromo P450, e deve essere presa in considerazione una contemporanea riduzione della dose metadonica. Dopo l'introduzione di un nuovo farmaco potenzialmente responsabile di interazione, è importante effettuare osservazioni cliniche accurate e, in caso di necessità, aggiustare la dose metadonica.

La buprenorfina viene metabolizzata a livello epatico, principalmente attraverso l'isoenzima CYP3A4<sup>[282]</sup>. Il metabolita attivo, norbuprenorfina, viene metabolizzato in una via separata. I farmaci che inibiscono il CYP3A4 (come ketocozolo, eritromicina, alcuni inibitori della proteasi) possono portare ad incrementi della concentrazione di buprenorfina e alla necessità di ridurre la dose di buprenorfina. I farmaci che inducono il CYP3A4 (come rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) possono causare riduzioni delle concentrazioni di buprenorfina. La ricerca sulle interazioni farmacologiche che coinvolgono la buprenorfina è limitata.

Una lista più completa dei farmaci che interagiscono con il sistema del citocromo P450 è contenuta nella Tabella A5.2<sup>[282]</sup>.

### Induttori del CYP450

#### Alcol

È stato riscontrato che il consumo cronico di alcol incrementa il metabolismo del metadone, mentre un consumo acuto aumenta l'area sotto la curva (AUC)<sup>1</sup> del metadone, con conseguente aumento potenziale degli effetti avversi.

#### Anticonvulsivanti

Fenitoina, carbamazepina e fenobarbital sono tutti induttori significativi di CYP3A4 e sono tutti responsabili di sintomi astinenziali in pazienti in trattamento metadonico.

#### Antidepressivi

Sertralina, fluoxetina e fluvoxamina sono induttori del CYP3A4. Il metadone può potenziare gli effetti degli antidepressivi triciclici.

1 L'area sotto la curva fornisce una misura della biodisponibilità di una droga o di un farmaco. Corrisponde all'area sottesa alla curva di concentrazione plasmatica-tempo per quel farmaco in un particolare paziente. Incrementi dell'AUC indicano che la maggior parte della sostanza ha raggiunto la circolazione sistemica; questo fenomeno si accompagna quasi sempre ad un innalzamento della concentrazione plasmatica.

Tabella A5.1 Farmaci che accrescono il rischio di prolungamento dell'intervallo QT o <i>torsades de pointes</i>			
Amiodarone	Triossido di arsenico	Bepiridile	Clorochina
Clorpromazina	Cisapride	Claritromicina	Disopiramide
Dofetilide	Domperidone	Droperidolo	Eritromicina
Alofantrina	Aloperidolo	Ibutilide	Mesoridazina
Metadone	Pentamidina	Pimozide	Procaïnamide
Chinidina	Sotalolo	Sparfloxacin	Tioridazina

Fonte: Arizona Center for Education and Research on Therapeutics 2008<sup>[274]</sup>

### Antimicobatterici

La rifampicina (o rifampina) ha determinato riduzioni clinicamente significative nei livelli metadonici.

### Antiretrovirali

Molti farmaci antiretrovirali interagiscono con metadone e buprenorfina; fare riferimento alle Tabelle A5.2 e A5.3.

### Altri farmaci

Anche l'erba di San Giovanni (iperico) è un induttore del CYP3A4.

### Inibitori del CYP450

#### Antimicotici

Gli azoli, come ketoconazolo, fluconazolo e itraconazolo, sono potenti inibitori

di CYP3A4 e incrementano gli effetti del metadone e della buprenorfina. Devono essere considerate riduzioni della dose profilattica.

#### Antiretrovirali

Molti farmaci antiretrovirali interagiscono con il metadone e la buprenorfina; fare riferimento alle Tabelle A5.2 e A5.3.

#### Antibiotici macrolidici

La maggior parte dei macrolidi (eritromicina, claritromicina, diritromicina, roxitromicina) inibiscono il CYP3A4. Solo l'azitromicina non ha alcun effetto inibente sul CYP3A4.

#### Altri farmaci

Anche il succo di pompelmo produce significativi effetti inibenti sugli enzimi del citocromo P450.

Tabella A5.2 Interazioni tra farmaci antiretrovirali e metadone			
Farmaco antiretrovirale	Effetto sul metadone	Effetto del metadone sul farmaco antiretrovirale	Commento
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>			
Abacavir (ABC)	Clearance del metadone aumentata del 22%	Concentrazioni lievemente ridotte (ma non clinicamente significative)	I pazienti devono essere monitorati per i sintomi astinenziali da metadone; improbabile necessità di incremento di dose, ma può rendersi necessario in un piccolo numero di pazienti
Didanosina (ddI)	Nessuno	Concentrazione tamponata di ddI ridotta del 57%; ddI EC invariata	Può essere considerato un incremento di dose tamponata della ddI o, di preferenza, l'uso di ddI EC
Emtricitabina (FTC)	Nessuno	Nessuno	Nessuna interazione nota
Lamivudina (3TC)	Nessuno	Nessuno	Nessuna interazione nota
Stavudina (d4T)	Nessuno	La co-somministrazione di metadone ha ridotto l'AUC e la C <sub>max</sub> della stavudina del 23% e del 44% rispettivamente	Il significato clinico di una variazione di questa ampiezza nell'esposizione al farmaco non è stato accertato.
Tenofovir (TDF)	Nessuno	Nessuno	—
Zidovudina (AZT)	Nessuno	Concentrazione aumentata del 29-43%	Monitorare per gli effetti avversi della AZT, in particolare per la soppressione del midollo osseo (soprattutto anemia).
<b>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>			
Efavirenz (EFV)	Riduzione della C <sub>max</sub> (45%) e dell'AUC (52%) del metadone, astinenza riportata	Nessuno	I sintomi astinenziali possono manifestarsi dopo 3-7 giorni e necessitare di significativi incrementi della dose metadonica.
Etravirina (TMC-125)	Nessun effetto clinicamente significativo	Nessun effetto clinicamente significativo	Sottoporre a osservazione, ma è probabile che non occorranو aggiustamenti di dose.
Nevirapina (NVP)	Riduzione, astinenza riportata	Nessuno	Sintomi astinenziali frequenti; generalmente compaiono tra i 4 e gli 8 giorni dall'inizio della terapia con nevirapina; in caso di pazienti che ricevono metadone per uso cronico e che iniziano la nevirapina, si sono dovute incrementare le dosi metadoniche giornaliere del 50-100% per il trattamento dell'astinenza da oppiacei
<b>Inibitori della proteasi (PI)</b>			
Atazanavir (ATV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Darunavir (DRV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Fos-amprenavir (FPV)	Lieve riduzione dei livelli metadonici	Riduzione dei livelli di amprenavir	Monitorare e titolare secondo la risposta metadonica, se necessario. Possibilità di efficacia ridotta del fos-amprenavir oppure considerare l'uso di un farmaco alternativo.
Indinavir (IDV)	Nessuno	Nessuna interazione clinicamente significativa	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Riduzione significativa	Nessuno	Possibile astinenza da metadone; monitorare e titolare secondo la risposta metadonica, se necessario.
Nelfinavir (NFV)	Riduzione dei livelli metadonici	Lieve riduzione, ma non clinicamente significativa	Astinenza clinica raramente riportata; improbabile una modificazione della dose metadonica
Ritonavir (RTV)	Riduzione delle concentrazioni metadoniche, anche a dosaggio incrementato	Nessuno	Possono essere necessarie dosi metadoniche più elevate, anche se vengono usate solo le dosi booster di ritonavir; sottoporre a stretta osservazione per i segni di astinenza da metadone
Saquinavir (SQV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
Tipranavir (TPV)	Nessuno	Nessuno	--- (se RTV- stimolati: vedere RTV#)
<b>Inibitori della integrasi</b>			
Maraviroc (MRV)	Nessun dato – potenzialmente sicuro	Nessun dato – potenzialmente sicuro	
Raltegravir (RAL)	Nessun effetto atteso	Nessun effetto atteso	

— = nessun commento; --- = sconosciuto; AUC = area sotto la curva, EC = gastroresistente; RTV = ritonavir; RTV-boosted = ritonavir usato in combinazione con un altro farmaco  
Tabella adattata da Integrated Management of Adolescent and Adult Illness manual on HIV care in injecting drug users,<sup>[284]</sup> the Liverpool HIV Pharmacology Group web site<sup>2</sup>, the 2006 World Health Organization antiretroviral therapy guidelines,<sup>[285]</sup> and the Department of Health and Human Services Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.<sup>[286]</sup>

Tabella A5.3 Interazioni tra farmaci antiretrovirali e buprenorfina			
Farmaco antiretrovirale	Effetto sulla buprenorfina	Effetto della buprenorfina sul farmaco antiretrovirale	Commento
<b>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>			
Abacavir (ABC)	---	---	Potenziale interazione, che può necessitare di stretto monitoraggio, di alterazione del dosaggio farmacologico o del tempo di somministrazione
Didanosine (ddI)	Nessuno	Nessuno	–
Emtricitabine (FTC)	Nessuno	Nessuno	–
Lamivudine (3TC)	Nessuno	Nessuno	–
Stavudine (d4T)	Nessuno	Nessuno	–
Tenofovir (TDF)	Nessuno	Nessuno	–
Zidovudine (AZT)	Nessuno	Nessuno	–
<b>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>			
Efavirenz (EFV)	Riduzione della concentrazione di buprenorfina	Nessuno	Sottoporre ad osservazione; può essere necessario incrementare la dose di buprenorfina
Etravirina (TMC-125)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre a osservazione
Nevirapina (NVP)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione
<b>Inibitori della proteasi (PI)</b>			
Atazanavir (ATV)	Aumento degli effetti della buprenorfina	Nessuno	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Darunavir (DRV)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione
Fos-amprenavir (FPV)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione
Indinavir (IDV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione
Nelfinavir (NFV)	Nessun dato	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione
Ritonavir (RTV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Saquinavir (SQV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
Tipranavir (TPV)	Potenziali effetti di aumento della buprenorfina	Nessun dato	Sottoporre ad osservazione; può essere necessaria una riduzione della dose di buprenorfina
<b>Inibitori della integrasi</b>			
Maraviroc (MRV)	Nessun dato – potenzialmente sicuro	Nessun dato – potenzialmente sicuro	
Raltegravir (RAL)	Nessun effetto atteso	Nessun effetto atteso	

– = nessun commento; --- = sconosciuto; AUC = area sotto la curva, EC = gastroresistente

Tabella adattata da Integrated Management of Adolescent and Adult Illness manual on HIV care in injecting drug users,<sup>[284]</sup> the Liverpool HIV Pharmacology Group web site<sup>3</sup>, the 2006 World Health Organization antiretroviral therapy guidelines,<sup>[285]</sup> and the Department of Health and Human Services Guidelines for the use of Antiretrovirals Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.<sup>[286]</sup>

3 <http://www.hiv-druginteractions.org/>