

INTERAZIONI TRA FARMACI ANTIEPILETTICI ED ANTIBIOTICI

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

INTRODUZIONE

L'epilessia è una delle malattie neurologiche più diffuse ed in Italia oltre mezzo milione di persone ne sono affette, pertanto i farmaci antiepilettici (FAE) sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica [1] e interazioni farmacologiche tra i vari FAE e tra FAE e altri farmaci si osservano di frequente e possono avere implicazioni cliniche rilevanti [2,3]. Al fine di ottenere il controllo completo delle crisi, la terapia antiepilettica è a lungo termine, ciò rappresenta un fattore di rischio per le interazioni tra farmaci (DDI), soprattutto in quei pazienti sottoposti a terapie aggiuntive [4,5]. Attualmente sono in commercio più di 25 farmaci per il trattamento delle epilessie, la maggior parte dei quali caratterizzati da un basso indice terapeutico, risultando pertanto estremamente sensibili ad interferenze con altri farmaci che ne possono alterare le concentrazioni plasmatiche [2]. Inoltre, i FAE più utilizzati (carbamazepina, acido valproico, fenitoina e fenobarbital) possono essi stessi alterare il profilo farmacocinetico di farmaci co-somministrati, [2,3] compromettendone l'efficacia e la sicurezza. I FAE di terza generazione, entrati in commercio negli ultimi anni [6], avendo un profilo di tollerabilità e caratteristiche farmacocinetiche migliori ed un ridotto potenziale di interazione rispetto ai FAE di vecchia generazione, dovrebbero essere gli antiepilettici di prima scelta [7]; tuttavia, la terapia antiepilettica prevede l'uso di FAE di prima e seconda generazione, e i FAE di terza generazione sono usati solo come terapie aggiuntive [8], complicando ulteriormente il potenziale di interazione. Tra le classi di farmaci dotate di un notevole potenziale di interazioni con i FAE vi sono gli antibiotici, responsabili di variazioni nel profilo di efficacia e/o di tollerabilità [4, 5]. Alla base delle interazioni tra FAE e antibiotici sono stati individuati diversi meccanismi; quello più rilevante implica sicuramente l'inibizione o l'induzione di varie isoforme del sistema enzimatico CYP450. Il sistema enzimatico P450 è costituito da oltre 100 differenti isoenzimi, classificati in sottoclassi CYP 1, 2 e 3, che sono responsabili delle reazioni di ossidazione. L'inibizione di questi enzimi implica perciò un rallentamento di processi metabolici e, conseguentemente un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, viceversa l'induzione è responsabile dell'aumentata attività enzimatica e una conseguente ridotta esposizione al farmaco. La variabilità interindividuale nella capacità di metabolizzare i farmaci (di natura prevalentemente genetica), fa tuttavia sì che le differenze teoriche non trovino sempre riscontro nella pratica clinica; di conseguenza, il monitoraggio farmacologico terapeutico (TDM) per i pazienti esposti ai FAE è, in generale, considerato utile e, soprattutto nel caso di potenziali DDI note, è esplicitamente raccomandato [9, 10]. Quando una DDI provoca effetti avversi attribuibili al sovradosaggio o alla tossicità del FAE, o il controllo delle crisi è perso, l'interazione è evidente e richiede cure mediche. Tuttavia, in molti casi, le DDI portano a eventi avversi, quali ad esempio alterazioni degli indici epatici/renali o dei parametri neurologici. Questi possono essere sottostimati o non imputati alle

DDI. Una recente meta-analisi, sottoponendo ad attenta osservazione diversi studi clinici, ha chiarito le possibili DDI determinate dalla co-somministrazione di queste due classi di farmaci.

CARBAMAZEPINA E MACROLIDI

L'associazione macrolidi e carbamazepina richiede il monitoraggio dei livelli plasmatici dell'antiepilettico ed eventualmente un aggiustamento del dosaggio dello stesso. In nove trial che hanno esaminato l'entità di variazione dei parametri farmacocinetici in seguito all'associazione carbamazepina/macrolidi, l'interazione farmacologica è stata registrata a partire da dosaggi di carbamazepina di 499 mg/die e dosi di macrolidi comprese tra 1 e 2 g/die. I macrolidi sono responsabili dell'aumento della AUC_{∞} della carbamazepina con una differenza media di + 34.5 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ (IC 95% 10.7-58.3, $Z = 2.84$ $p = 0.005$), e della riduzione della clearance della stessa del -2.88 ml/min (IC 95% - da 4.41 a 1.36, $Z = 3.71$, $p < 0.001$) [11-15]. La concentrazione plasmatica media della carbamazepina è significativamente maggiore in associazione con macrolidi + 8.0 $\mu\text{g/mL}$ (95% CI 3.0-13.0, $Z = 3.15$, $p = 0.002$) rispetto alla monoterapia [16-18]. Le reazioni avverse (ADRs), quali effetti gastrointestinali da lievi a moderati, oliguria, sonnolenza, alterazioni nell'equilibrio, diplopia, nistagmo, confusione mentale con conseguenti cadute o ferite e coma con rallentamento EEG generalizzato, riportate negli studi esaminati sono state correlate con l'aumento dei livelli plasmatici della carbamazepina. Solo due studi di tipo quantitativo hanno fornito dati analizzabili, evidenziando l'insorgenza di ADRs nell'87.5% (IC 95% 52.8-100) dei pazienti che erano sottoposti a trattamento combinato carbamazepina e macrolidi. In 15 trial (27.2% del totale) un aumento della concentrazione plasmatica della carbamazepina, somministrata alla dose media di 794 mg/die, è stata osservata durante la contemporanea somministrazione di macrolidi ad una dose media di 1086 mg/die [19, 20, 21-33]. Anche le ADRs osservate in questi studi erano correlate all'intossicazione da carbamazepina, vale a dire, sonnolenza, vertigini, letargia, atassia, disturbi dell'equilibrio, nausea, vomito, nistagmo, diplopia, disartria e blocco cardiaco [19, 20, 22-33]. Si è verificato un caso di encefalopatia ed epatopatia tossica, con un profilo EEG alterato. Sono stati segnalati, inoltre, due casi di sindrome labirintica cerebellare e rallentamento del ritmo EEG [22]. Dall'inizio della terapia antibiotica il tempo medio di insorgenza dell'interazione carbamazepina-macrolidi era di 3.3 giorni. In 39 pazienti trattati con carbamazepina la contemporanea somministrazione di eritromicina (18 pazienti) e di claritromicina (13 pazienti) ha determinato comparsa di sintomi di tossicità neurologica (sonnolenza, nausea, vomito e capogiri).

ACIDO VALPROICO E CARBAPENEMI

Come dimostrato in letteratura, la contemporanea somministrazione di acido valproico e carbapenemi, è responsabile dell'insorgenza di episodi di tossicità. In più del 50% degli studi analizzati, le interazioni farmacologiche sono state osservate a dosi medie di acido valproico di 1493 mg/die e a dosi di carbapenemi comprese tra 160 e 7000 mg/die [34, 35, 36-62]. I carbapenemi hanno portato ad una riduzione della concentrazione plasmatica dell'acido valproico di 43 µg/mL (77%) e conseguentemente a un peggioramento del controllo delle crisi (50%). Sono stati inoltre, segnalati tre casi d'insorgenza di disturbi psichiatrici, disturbi del sonno, deterioramento sensoriale, sonnolenza e agitazione [42, 50, 62]. Il tempo medio di diminuzione dei livelli ematici di acido valproico e di insorgenza di effetti collaterali è stato registrato a partire dal secondo giorno dall'inizio della terapia concomitante con medicinali contenenti carbapenemi. In undici studi clinici l'interazione farmacologica è stata registrata a partire da dosaggi di acido valproico di 1438 mg/die e dosi di carbapenemi comprese tra 0.6 e 5 g/die [63-73]. Anche in questi trial si è osservata una perdita degli effetti anticonvulsivanti, causata dalla riduzione della concentrazione plasmatica dell'acido valproico con una differenza media di - 42.9 µg/mL (95% CI - da 46.8 a - 38.9, Z = 21,34, p <0.001). Questa analisi ha mostrato una notevole eterogeneità [Chi-quadrato (11) = 151.64, p <0.001, I² = 93%]. Tra le ADRs riportate ci sono sintomi gastrointestinali, cefalea, vertigini, sedazione, affaticamento, atassia e insonnia. Quantitativamente, una media del 48.5% (IC 95% 11.6-85.3) dei pazienti ha avuto ADR durante la somministrazione concomitante di acido valproico e carbapenemi.

ALTRE INTERAZIONI

Nel corso di due studi condotti su 16 volontari sani, allo scopo di valutare il potenziale rischio della co-somministrazione di fenitoina (300-400 mg/die) ed eritromicina (1 g/die), non sono stati registrati effetti significativi sui parametri farmacocinetici (AUC, C_{max}, Clearance ed $t_{1/2}$) della fenitoina [76,77]. Una significativa alterazione delle caratteristiche farmacocinetiche sono invece, state osservate in due studi clinici, in cui i pazienti trattati con fenitoina sono stati sottoposti a trattamento concomitante con trimetoprim/sulfametossazolo. Nello specifico, in otto pazienti, il trimetoprim/sulfametossazolo ha comportato un aumento del 39% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) della fenitoina e una diminuzione del 27% della sua clearance (78). In un ulteriore studio clinico condotto su una coorte di circa 4000 pazienti stabilizzati con fenitoina e sottoposti a trattamento concomitante con trimetoprim/sulfametossazolo si è osservato un aumento di più del doppio degli episodi di tossicità (79). Contrariamente, l'entità complessiva di variazione dei parametri farmacocinetici in 18 pazienti trattati con levetiracetam e in co-trattamento con meropenem non è stata clinicamente significativa. Così come, non sono state dimostrate DDI di rilevanza clinica in pazienti che nel corso di terapie antiepilettiche con acido valproico o felbamato sono stati sottoposti

a trattamento antibiotico rispettivamente con amoxicillina/acido clavulanico o eritromicina. Significativo ma limitato nel tempo, l'effetto dell'eritromicina sulla farmacocinetica del pregabalin in 18 volontari sani, con una riduzione del 17% nell' AUC_{∞} e una diminuzione del 13% nella C_{max} . (80). La somministrazione di ciprofloxacina in pazienti in terapia con fenitoina ha ridotto la concentrazione plasmatica della fenitoina ad un valore medio di 5.7 $\mu\text{g/mL}$ ovvero al di sotto del livello minimo di riferimento (10-20 $\mu\text{g/mL}$) (81-86).

CONCLUSIONI

La variabilità interindividuale nel metabolismo dei farmaci, la necessità di ricorrere frequentemente a politerapie soprattutto nelle persone anziane, che possono avere anche fattori predisponenti o aggravanti, sono tutti elementi che impongono una particolare attenzione. È noto che non tutte le DDI hanno la stessa rilevanza clinica e fortunatamente molte di esse non sono tali da pregiudicare l'esito della terapia o da rappresentare un rischio per il paziente, tuttavia, sarebbe importante attraverso ulteriori studi, definire meglio i meccanismi responsabili delle DDI. La determinazione dei fenotipi dei diversi sistemi enzimatici, permetterebbe di definire i soggetti che da un punto di vista genetico sono più a rischio nel sviluppare DDI. Una misura affidabile dei cambiamenti farmacocinetici che ci si aspetta da specifici DDI può essere importante per guidare le scelte terapeutiche e per prevenire o trattare gli effetti avversi di un DDI.

Tabella 1. Interazioni FAE- antibiotici

| FARMACO ANTIEPILETTICO | ANTIBIOTICO IN CO-SOMMINISTRAZIONE | EFFETTO | Reference |
|-------------------------------|---|---|------------------|
| Carbamazepina | Macrolidi | Aumento della concentrazioni plasmatiche della carbamazepina e della sua tossicità | 16-33 |
| Acido valproico | Carbapenemi | Diminuzione della concentrazione plasmatica dell'acido valproico, con ridotta efficacia terapeutica del farmaco | 34-73 |
| Fenitoina | Trimetropin/sulfametossazolo | Riduzione della Clearance della fenitoina; Aumento della ($t_{1/2}$) della fenitoina | 79 |
| Pregabalin | Eritromicina | Diminuzione della concentrazione plasmatica di pregabalin, con ridotta efficacia terapeutica del farmaco | 80 |
| Fenitoina | Ciprofloxacina | Diminuzione della concentrazione plasmatica della fenitoina, con ridotta efficacia terapeutica del farmaco | 81-86 |

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Epilepsy. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Accessed 27 Apr 2018.
2. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10(1):119–40.
3. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(3):246–55.
4. Loiseau P. Treatment of concomitant illnesses in patients receiving anticonvulsants: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1998;19 (6):495–510.
5. Esposito S, Canevini MP, Principi N. Complications associated with antibiotic administration: neurological adverse events and interference with antiepileptic drugs. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(1):1–8.
6. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2010;17(4):214–23.
7. Guerrini R, Zaccara G, la Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf*. 2012;35(7):519–33.
8. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav*. 2017;69:186–222.
9. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9–62.
10. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016;18(4):367–83.
11. Albin H, Vinçon G, Pehourcq F, Dangoumau J. Influence of josamycin treatment on carbamazepine kinetics. *Therapie*. 1982;37(2):151–6.
12. Barzaghi N, Gatti G, Crema F, Monteleone M, Amione C, Leone L, et al. Inhibition by erythromycin of the conversion of carbamazepine to its active 10,11-epoxide metabolite. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24(6):836–8.
13. Barzaghi N, Gatti G, Crema F, Faja A, Monteleone M, Amione C, et al. Effect of flurithromycin, a new macrolide antibiotic, on carbamazepine disposition in normal subjects. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1988;8(2):101–5.
14. Couet W, Istin B, Ingrand I, Girault J, Fourtillan JB. Effect of ponsinomycin on single-dose kinetics and metabolism of carbamazepine. *Ther Drug Monit*. 1990;12(2):144–9.
15. Wong YY, Ludden TM, Bell RD. Effect of erythromycin on carbamazepine kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33(4):460–4.
16. Goulden KJ, Camfield PR, Camfield CS, Tibbles JA, Dooley JM, Fraser AD, et al. Changes in serum anticonvulsant levels with febrile illness in children with epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 1988;15(3):281–5.
17. Mesdjian E, Dravet C, Cenraud B, Roger J. Carbamazepine intoxication due to triacetyloleandomycin administration in epileptic patients. *Epilepsia*. 1980;21(5):489–96.
18. O'Connor NK, Fris J. Clarithromycin-carbamazepine interaction in a clinical setting. *J Am Board Fam Pract*. 1994;7(6):489–92.
19. Carranco E, Kareus J, Co S, Peak V, Al-Rajeh S. Carbamazepine toxicity induced by concurrent erythromycin therapy. *Arch Neurol*. 1985;42(2):187–8.
20. Berrettini WH. A case of erythromycin-induced carbamazepine toxicity. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(3):147.

21. Albani F, Riva R, Baruzzi A, Genton P, Portera-Sanchez A, Lipinski CG. Clarithromycin-carbamazepine interaction: a case report. *Epilepsia*. 1993;34(1):161–2.
22. Dravet C, Mesdjian E, Cenraud B, Roger J. Interaction between carbamazepine and triacetyloleandomycin. *Lancet*. 1977;1(8015):810–1.
23. Gélisse P, Hillaire-Buys D, Halaili E, Jean-Pastor MJ, Vespignan H, Coubes P, et al. Carbamazepine and clarithromycin: a clinically relevant drug interaction. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163(11):1096–9.
24. Goulden KJ, Camfield P, Dooley JM, Fraser A, Meek DC, Renton KW, et al. Severe carbamazepine intoxication after coadministration of erythromycin. Clinical and laboratory observations. *J Pediatr*. 1986;109(1):135–8.
25. Leclercq V, Lacaille S, Delpierre S, Karoubi E, Legrain S. Avoidable adverse event: carbamazepine encephalopathy when introducing clarithromycin. *Rev Med Interne*. 2005;26(10):835–6.
26. Loiseau P, Guyot M, Pautrizel B, Vincon G, Albin H. Carbamazepine intoxication caused by the interaction of carbamazepine- erythromycin. *Presse Med*. 1985;14(3):162.
27. Macnab AJ, Robinson JL, Adderly RJ, D’Orsogna L. Heart block secondary to erythromycin-induced carbamazepine toxicity. *Pediatrics*. 1987;80(6):951–3.
28. Stafstrom CE, Nohria V, Loganbill H, Nahouraii R, Boustany RM, DeLong GR. Erythromycin-induced carbamazepine toxicity: a continuing problem. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(1):99–101.
29. Tagawa T, Mimaki T, Ono J, Tanaka J, Suzuki Y, Itagaki T, et al. Erythromycin-induced carbamazepine intoxication in two epileptic children. *Jpn J Psychiatry Neurol*. 1989;43:513–4.
30. Viani F, Claris-Appiani A, Rossi LN, Giani M, Romeo A. Severe hepatorenal failure in a child receiving carbamazepine and erythromycin. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):715.
31. Woody RC, Kearns GL, Bolyard KJ. Carbamazepine intoxication following the use of erythromycin in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(6):578–9.
32. Yasui N, Otani K, Kaneko S, Shimoyama R, Ohkubo T, Sugawara K. Carbamazepine toxicity induced by clarithromycin coadministration in psychiatric patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(4):225–9.
33. Zitelli BJ, Howrie DL, Altman H, Maroon TJ. Erythromycin-induced drug interactions. An illustrative case and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987;26(3):117–9.
34. Fudio S, Carcas A, Piñana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(4):393–6.
35. De Turck BJ. Lowering of plasma valproic acid concentrations during concomitant therapy with meropenem and amikacin. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(4):563–4.
36. Berardi D, Clemente R, Finn BC, Bruetman JE, Young P. Not to forget interaction between meropenem and valproic acid. *Rev Med Chil*. 2014;142(3):400–1.
37. Cabanes Mariscal MA, Sánchez López P, Alvarez Herranz P, Chamorro Merino G. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and ertapenem. *Farm Hosp*. 2006;30(5):313–5.
38. Clause D, Declaire PY, Vanbinst R, Soyer A, Hantson P. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Intensive Care Med*. 2005;31(9):1293–4.
39. González C, Villena R. Pharmacological interaction between meropenem and valproic acid: a report of two cases. *Rev Chilena Infectol*. 2012;29(3):353–5.

Interazioni tra antiepilettici ed antibiotici

40. Lee SG, Kim JH, Joo JY, Kwon OH. Seven cases of decreased serum valproic acid concentration during concomitant use of carbapenem antibiotics [in Korean]. *Korean J Lab Med.* 2007;27(5):338–43.
41. Llinares Tello F, Bosacoma Ros N, Hernández Prats C, Clement Grana E, Selva Otaolaurruchi J, Ordovás Baines JP. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and carbapenem-like antibiotics: a discussion of three cases. *Farm Hosp.* 2003;27(4):258–63.
42. Molnar GP, Stephens KJ, George LV, Stewart JT. A critical interaction between ertapenem and valproic acid. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(3):348–50.
43. Muzyk AJ, Candeloro CL, Christopher EJ. Drug interaction between carbapenems and extended-release divalproex sodium in a patient with schizoaffective disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(5):560.e1–3.
44. Nacarkucuk E, Saglam H, Okan M. Meropenem decreases serum level of valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2004;31(3):232–4.
45. Nagai K, Shimizu T, Togo A, Takeya M, Yokomizo Y, Sakata Y, Matsuishi T, Kato H. Decrease in serum levels of valproic acid during treatment with a new carbapenem, panipenem/betamipron. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39(2):295–6.
46. Paulzen M, Eap CB, Gründer G, Kuzin M. Pharmacokinetic interaction between valproic acid, meropenem, and risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(1):90–2.
47. Perea Falomir M, Roura Poch P, Higuero Demasón S, García Gil VJ. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and imipenem. *Farm Hosp.* 2006;30(5):316–7.
48. San Antonio Arce V, Joyanes Abancens B. Meropenem and valproic acid. An interaction to remember. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(2):193–4.
49. Suntimaleeworakul W, Patharachayakul S, Chusri S. Drug interaction between valproic acid and meropenem: a case report. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(2):293–5.
50. Yoon H, Kim DH. Unusual drug reaction between valproate sodium and meropenem. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(3):316–8.
51. Coves-Orts FJ, Borrás-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Murcia-López A, Palacios-Ortega F. Acute seizures due to a probable interaction between valproic acid and meropenem. *Ann Pharmacother.* 2005;39(3):533–7.
52. Fernández García MI, Fernández de la Puebla Giménez RÁ, García Olid B, Torres Degayón V. Meropenem decreases valproate plasmatic concentrations. *Med Clin (Barc).* 2011;137(1):43–4.
53. Gu J, Huang Y. Effect of concomitant administration of meropenem and valproic acid in an elderly Chinese patient. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(1):26–33.
54. Pérez Plasencia A, Soy D, Nicolas JM. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *Med Clin (Barc).* 2004;123(1):38–9.
55. Sala Piñol F, Padullés Zamora N, Hidalgo Albert E, Clemente Bautista S, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, et al. Pharmacokinetic interaction between valproic acid and meropenem. *An Pediatr (Barc).* 2006;64(1):93–5.
56. Shihyakugari A, Miki A, Nakamoto N, Satoh H, Sawada Y. First case report of suspected onset of convulsive seizures due to co-administration of valproic acid and tebipenem. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(1):92–6.
57. Spriet I, Willems L. No interaction between valproate and meropenem in a cirrhotic patient. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(9):1167–8.
58. Bates D, Parkins M, Duggan K. Ertapenem-induced reduction in valproate levels: case report and review of the literature. *Can J Hosp Pharm.* 2010;63(4):315–22.

59. Lunde JL, Nelson RE, Storandt HF. Acute seizures in a patient receiving divalproex sodium after starting ertapenem therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(8):1202–5.
60. Santucci M, Parmeggiani A, Riva R. Seizure worsening caused by decreased serum valproate during meropenem therapy. *J Child Neurol*. 2005;20(5):456–7.
61. Yamagata T, Momoi MY, Murai K, Ikematsu K, Suwa K, Sakamoto K, et al. Panipenem-betamipron and decreases in serum valproic acid concentration. *Ther Drug Monit*. 1998;20(4):396–400.
62. Alemán A, Martín Romano L. Valproic acid and meropenem, a bad association. Description of two cases and review of the literature. *Neurol Arg*. 2012;4:126–31.
63. Huang CR, Lin CH, Hsiao SC, Chen NC, Tsai WC, Chen SD, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(3):130–6.
64. Mink S, Muroi C, Seule M, Bjeljac M, Keller E. Levetiracetam compared to valproic acid: plasma concentration levels, adverse effects and interactions in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113(8):644–8.
65. Park MK, Lim KS, Kim TE, Han HK, Yi SJ, Shin KH, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit*. 2012;34(5):599–603.
66. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, Wilmer A, Willems L, Van Paesschen W. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7):1130–6.
67. Tobin JK, Golightly LK, Kick SD, Jones MA. Valproic acid- carbapenem interaction: report of six cases and a review of the literature. *Drug Metabol Drug Interact*. 2009;24(2–4):153–82.
68. Wen ZP, Fan SS, Du C, Yin T, Zhou BT, Peng ZF, et al. Drug- drug interaction between valproic acid and meropenem: a retrospective analysis of electronic medical records from neurosurgery inpatients. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):221–7.
69. Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: a retrospective study. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(11):1363–9.
70. Miranda Herrero MC, Alcaraz Romero AJ, Escudero Vilaplana V, Fernández Lafever SN, Fernández-Llamazares CM, Barredo Valderrama E, et al. Pharmacological interaction between valproic acid and carbapenem: what about levels in pediatrics? *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(2):155–61.
71. Wu CC, Pai TY, Hsiao FY, Shen LJ, Wu FL. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations. *Ther Drug Monit*. 2016;38(5):587–92.
72. Borobia AM, Fudio S, Carcas Sansuán AJ. Valproate-meropenem co-administration, an example of information shortcomings in relevant drug interactions [in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(20):803–4.
73. Vélez Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Alvarez Díaz AM, Pérez Menéndez-Conde C, Vicente Oliveros N, Bermejo Vicedo T. Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalised patients. *Neurologia*. 2012;27(1):34–8.
74. Bachmann K, Schwartz JI, Forney RB Jr, Jauregui L. Single dose phenytoin clearance during erythromycin treatment. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1984;46(2):207–17.
75. Milne RW, Coulthard K, Nation RL, Penna AC, Roberts G, Sansom LN. Lack of effect of erythromycin on the pharmacokinetics of single oral doses of phenytoin. *Br J Clin Pharmacol*. 1988;26(3):330–3.
76. Hansen JM, Kampmann JP, Siersbaek-Nielsen K, Lumholtz IB, Arrøe M, Abildgaard U, et al. The effect of different sulfonamides on phenytoin metabolism in man. *Acta Med Scand Suppl*. 1979; 624:106–10.

Interazioni tra antiepilettici ed antibiotici

77. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Tri- methoprim/sulfamethoxazole-induced phenytoin toxicity in the elderly: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):544–9.
78. Hansen JM, Kampmann JP, Siersbaek-Nielsen K, Lumholtz IB, Arrøe M, Abildgaard U, et al. The effect of different sulfona- mides on phenytoin metabolism in man. *Acta Med Scand Suppl*. 1979;624:106–10.
79. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Tri- methoprim/sulfamethoxazole-induced phenytoin toxicity in the elderly: a population-based study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):544–9.
80. Chew ML, Plotka A, Alvey CW, Pitman VW, Alebic-Kolbah T, Scavone JM, et al. Effect of the gastrointestinal prokinetic agent erythromycin on the pharmacokinetics of pregabalin controlled- release in healthy individuals: a phase I, randomized crossover trial. *Clin Drug Investig*. 2015;35(5):299–305.
81. Dillard ML, Fink RM, Parkerson R. Ciprofloxacin-phenytoin interaction. *Ann Pharmacother*. 1992;26(2):263.
82. Hull RL. Possible phenytoin-ciprofloxacin interaction. *Ann Phar- macother*. 1993;27(10):1283.
83. McLeod R, Trinkle R. Comment: unexpectedly low phenytoin concentration in a patient receiving ciprofloxacin. *Ann Pharma- cother*. 1998;32(10):1110–1.
84. Otero MJ, Morán D, Valverde MP. Interaction between phenytoin and ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*. 1999;33(2):251–2.
85. Pollak PT, Slayter KL. Hazards of doubling phenytoin dose in the face of an unrecognized interaction with ciprofloxacin. *Ann Pharmacother*. 1997;31(1):61–4.
86. Pollak PT, Slayter KL. Comment: ciprofloxacin-phenytoin inter- action. *Ann Pharmacother*. 1997;31(12):1549–50.