

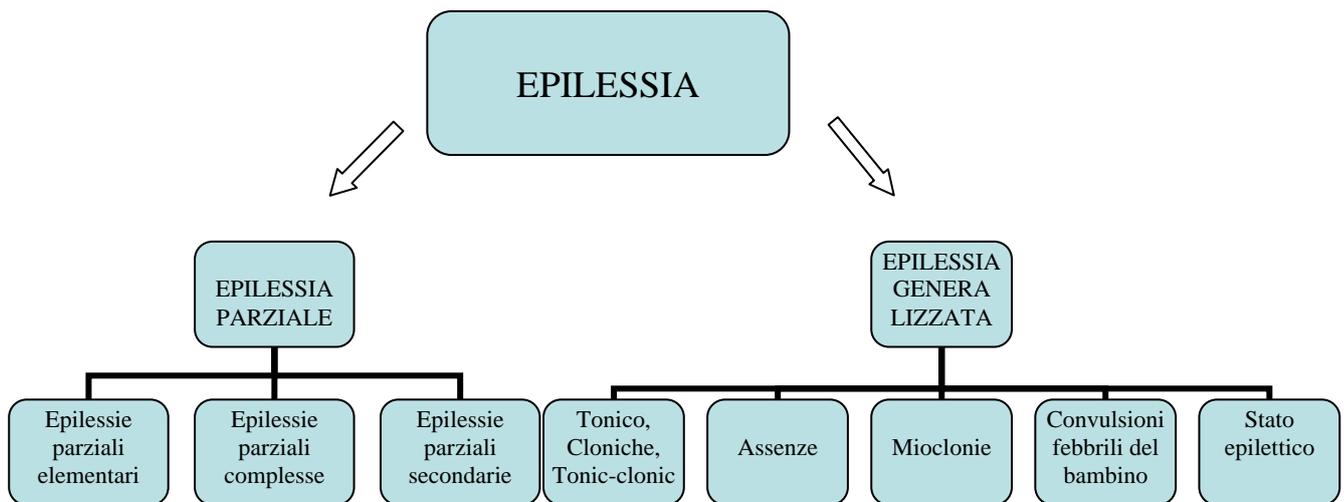
[Back](#)

EPILESSIA

Le epilessie sono delle sindromi cerebrali croniche, caratterizzate da crisi epilettiche ricorrenti. Le crisi epilettiche sono episodi parossistici causate da anomalie dell'attività di neuroni cerebrali dovute alla scarica eccessiva (ipersincrona) di un pool neuronale, sono manifestazioni improvvise che alterano le funzioni: motorie, sensoriali, sensitive e psichiche, con compromissione o meno della coscienza.

Le crisi epilettiche possono essere idiopatiche o causate da una serie di fattori: traumi cranici, neoplasie, infezioni, alterazioni metaboliche e solo per alcuni tipi di epilessie è stata identificata l'ereditarietà come fattore importante.

CLASSIFICAZIONE



L'epilessia è un disordine neurologico caratterizzato da un'improvvisa scarica bioelettrica a livello cerebrale. A livello EEGrafico mostra punte parossistiche ad alto voltaggio o punte-onde o altre figure che mostrano un'alterazione morfologica del tracciato EEG. Queste scariche originano da un certo numero di neuroni ipersincroni ed ipereccitabili.

Da studi elettrofisiologici e modelli sperimentali si è stabilito che un'attività di scarica di tipo epilettico è associata a modificazioni transitorie delle proprietà di membrana, espressa con una brusca depolarizzazione di membrana detto paroxysmal depolarizing shift (PDS) che genera una scarica di potenziali d'azione ad alta frequenza, multipli e ripetitivi.

Ripetitivi in quanto la scarica coinvolge non solo una cellula ma un aggregato neuronale ed è qui che si può parlare di situazione epilettiforme.

I PDS che si sviluppano negli aggregati neuronali, per lo più corticali, causano una variazione brusca dei potenziali elettrici che si dimostrano come "punte" nell'EEG e che sono tipiche di un tessuto cerebrale potenzialmente epilettogeno.

A livello cerebrale esiste una trasmissione GABAergica a tono inibitorio che regola l'iperpolarizzazione che fa seguito alla depolarizzazione normale, in condizioni normali questo circuito impedisce il formarsi di scariche di tipo epilettico. Mentre l'attività eccitatoria che sembra in questo caso aumentata dipende dal glutammato, che agisce attraverso i recettori NMDA e non-NMDA.

FARMACI ANTIEPILETTICI

BENZODIAZEPINE

Le benzodiazepine sono farmaci utilizzati soprattutto come ansiolitico-sedativi, agiscono legandosi a componenti del recettore GABA_A, recettore che funge da canale per il cloro, esse si legano in una tasca del recettore che si trova tra le subunità $\alpha 1$ e $\beta 2$ facilitando ed aumentando gli effetti del GABA, non sostituendo il GABA, ma favorendo il legame dello stesso con il suo recettore.

Nonostante il meccanismo d'azione comune e la principale attività ansiolitico-sedativa le diverse benzodiazepine presentano efficacia per diversi tipi di epilessie.

CLONAZEPAM (Rivotril®)

USI CLINICI

Viene utilizzato contro le assenze e per trattare alcuni casi di convulsioni miocloniche, le dosi consigliate sono 0,1-0,2 mg/kg. L'inconveniente più frequente è la comparsa di sedazione.

MECCANISMO D'AZIONE

Le benzodiazepine agiscono sui complessi recettoriali del GABA presenti a livello centrale. Questi complessi sono costituiti da una subunità α (sito su cui si legano le benzodiazepine) legata ad una subunità γ attraverso la subunità β (sito attivo a cui si lega il GABA). Il legame alla subunità α causa una modifica conformazionale del recettore, trasmessa alla subunità β dalla subunità γ , rendendo il recettore più recettivo al GABA (l'effetto delle benzodiazepine è quindi di aumentare l'attacco del neurotrasmettitore). Questo comporta a livello molecolare l'apertura del canale del recettore, che causa un ingresso di Cloro nella cellula e una iperpolarizzazione di membrana che inibisce la trasmissione e la liberazione di altri neurotrasmettitori.

E' un farmaco ben assorbito per via orale, l'emivita varia intorno a 20 ore.

Purtroppo il suo utilizzo come antiepilettico è limitato perché sviluppa abitudine.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'impiego del clonazepam è controindicato in pazienti che presentino malattia epatica di una certa gravità.

Può essere impiegato in soggetti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia adeguata, ma è controindicato nel glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Controindicato nella miastenia grave. Insufficienza renale grave, insufficienza respiratoria grave. Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti indesiderati più frequenti del clonazepam sono riferibili ad un'azione depressiva sul SNC, sonnolenza ed atassia. Turbe del comportamento sono state rilevate nel 25% dei pazienti circa. Altri effetti indesiderati sono elencati: sono stati riportati con le benzodiazepine reazioni allergiche e rari casi di anafilassi. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Sono stati riportati casi isolati di sviluppo reversibile delle caratteristiche sessuali secondarie premature nei bambini (pubertà precoce incompleta).

Sono stati osservati alterazione della concentrazione, disturbi della memoria, allucinazioni, agitazione, stato confusionale, disorientamento. In pazienti trattati con clonazepam può manifestarsi depressione che può anche essere associata con la patologia sottostante.

Sono state osservate reazioni paradosse: irrequietezza, irritabilità, aggressività, stato di agitazione, nervosismo, ostilità, ansia, disturbi del sonno, incubi e sogni vividi.

In rari casi può manifestarsi riduzione della libido.

Sonnolenza, rallentamento delle reazioni, ipotonia muscolare, tremore, vertigini, atassia. Questi effetti indesiderati sono relativamente frequenti, sono solitamente transitori e generalmente scompaiono spontaneamente nel corso del trattamento o con la riduzione del dosaggio. Possono essere in parte prevenuti con l'incremento graduale del dosaggio all'inizio del trattamento. Sono stati osservati rari casi di cefalea.

Si possono verificare disturbi reversibili, quali disartria, ridotta coordinazione motoria e dell'andatura (atassia) e nistagmo, soprattutto nel trattamento a lungo termine o nel trattamento a dosi elevate. Amnesia anterograda può comparire con la somministrazione di benzodiazepine a dosaggi terapeutici, con un aumento del rischio a dosi più elevate. Gli effetti amnesici possono essere associati ad alterazioni del comportamento.

In alcune forme di epilessia, è possibile che si verifichi un aumento della frequenza di convulsioni con il trattamento a lungo termine.

Si possono verificare disturbi reversibili della visione (diplopia), soprattutto nel trattamento a lungo termine o nel trattamento a dosi elevate. Palpitazioni, è stata riportata insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

Può verificarsi depressione respiratoria. Quest'effetto può essere aggravato da una preesistente ostruzione delle vie respiratorie o da un danno cerebrale o se sono stati somministrati altri farmaci deprimenti la respirazione. Di regola, questo effetto può essere evitato adeguando attentamente il dosaggio alle caratteristiche individuali.

Nei neonati e nei bambini, il clonazepam può provocare un aumento della salivazione o della secrezione bronchiale. Particolare attenzione deve quindi essere posta al mantenimento della pervietà delle vie aeree. Congestione toracica, rinorrea, disturbi del respiro, ipersecrezione delle vie respiratorie superiori.

In rari casi: nausea e sintomi epigastrici, disturbi dell'appetito, scialorrea, turbe dell'alvo, secchezza delle fauci, gastrite. Epatomegalia, aumento transitorio delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina.

Debolezza muscolare; questo effetto indesiderato è relativamente frequente, è solitamente transitorio e generalmente scompare spontaneamente nel corso del trattamento o con la riduzione del dosaggio. Può essere in parte prevenuto con l'incremento graduale del dosaggio all'inizio del trattamento.

In rari casi può verificarsi incontinenza urinaria e disfunzione erettile.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico; quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino. Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza; nell'ulteriore periodo, così come nella prima infanzia, il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Poiché il clonazepam passa nel latte materno, è opportuno interrompere l'allattamento al seno se il prodotto deve essere preso regolarmente

INTERAZIONI

-Alcool

Quando il clonazepam è usato in associazione a farmaci che deprimono il SNC, compreso l'alcool, può aumentare l'effetto sedativo, sulla respirazione e sui parametri emodinamici.

L'alcool deve essere evitato in pazienti che ricevono clonazepam.

-Farmaci antiepilettici

fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato possono aumentare la clearance di clonazepam riducendone quindi le concentrazioni plasmatiche in caso di trattamenti di combinazione.

DIAZEPAM(Aliseum®, Ansiolin®, Diazemuls®, Micronoan®, Noan®, Tranquirit®, Valium®, Vatran®)

USI CLINICI

Viene utilizzato per lo stato epilettico tonico-clonico.

MECCANISMO D'AZIONE

E' ben assorbito per via orale, l'emivita è di circa 32 ore. Purtroppo il suo utilizzo come antiepilettico è limitato perché sviluppa abitudine

Le benzodiazepine agiscono sui complessi recettoriali del GABA presenti a livello centrale. Questi complessi sono costituiti da una subunità α (sito su cui si legano le benzodiazepine) legata ad una subunità γ attraverso la subunità β (sito attivo a cui si lega il GABA). Il legame alla subunità α causa una modifica conformazionale del recettore, trasmessa alla subunità β dalla subunità γ , rendendo il recettore più recettivo al GABA (l'effetto delle benzodiazepine è quindi di aumentare l'attacco del neurotrasmettitore). Questo comporta a livello molecolare l'apertura del canale del recettore, che causa un ingresso di Cloro nella cellula e una iperpolarizzazione di membrana che inibisce la trasmissione e la liberazione di altri neurotrasmettitori.

CONTROINDICAZIONI

Miastenia grave, Ipersensibilità alle benzodiazepine, Grave insufficienza respiratoria, Grave insufficienza epatica, Sindrome da apnea notturna.

EFFETTI INDESIDERATI

Sonnolenza durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, sdoppiamento della visione.

Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni.

Altre reazioni avverse più rare comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute; in rari casi: disartrie, ipotensione, costipazione, incontinenza o ritenzione urinaria, ittero e nausea. Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento. Dipendenza

INTERAZIONI

-Alcool

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare autoveicoli o usare macchinari.

-Associazione con i deprimenti del SNC

l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi.

-Analgesici narcotici

può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica. Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine

LORAZEPAM(Control®, Loralin®, Lorans®, Tavor®, Zeloram®)

USI CLINICI

E' utilizzato nello stato epilettico.

MECCANISMO D'AZIONE

Viene ben assorbito per via orale, l'emivita è di 12-16 ore.

L'utilizzo come antiepilettico è limitato perché sviluppa abitudine.

E' ben assorbito per via orale, l'emivita è di circa 32 ore. Purtroppo il suo utilizzo come antiepilettico è limitato perché sviluppa abitudine. Le benzodiazepine agiscono sui complessi recettoriali del GABA presenti a livello centrale. Questi complessi sono costituiti da una subunità α (sito su cui si legano le benzodiazepine) legata ad una subunità γ attraverso la subunità β (sito attivo a cui si lega il GABA). Il legame alla subunità α causa una modifica conformazionale del recettore, trasmessa alla subunità β dalla subunità γ , rendendo il recettore più recettivo al GABA (l'effetto delle benzodiazepine è quindi di aumentare l'attacco del neurotrasmettitore). Questo comporta a livello molecolare l'apertura del canale del recettore, che causa un ingresso di Cloro nella cellula e una iperpolarizzazione di membrana che inibisce la trasmissione e la liberazione di altri neurotrasmettitori.

CONTROINDICAZIONI

Miastenia gravis; grave insufficienza epatica; sindrome da apnea notturna; ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti; grave insufficienza respiratoria; glaucoma ad angolo stretto.

Non somministrare durante la gravidanza.

EFFETTI INDESIDERATI

Effetti collaterali, qualora si verificano, vengono normalmente osservati all'inizio del trattamento e generalmente diminuiscono di intensità o scompaiono con il progredire della terapia, oppure riducendo il dosaggio.

Gli effetti collaterali osservati più frequentemente comprendono sonnolenza, debolezza muscolare, atassia, senso di instabilità, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento,. Meno frequentemente sono stati osservati: sintomi extrapiramidali, tremori e vertigini, disartria/difficoltà nella articolazione del linguaggio, disturbi della vista (compresi diplopia e offuscamento della vista), disorientamento, depressione, nausea, modificazioni dell'appetito, cefalea, convulsioni/crisi epilettiche, amnesia, disinibizione, euforia, coma, ideazione suicidaria/tentativi di suicidio, disturbi del sonno, cambiamenti nella libido, agitazione, sintomi dermatologici comprendenti reazioni anche molto gravi, reazioni allergiche cutanee, alopecia, disturbi della funzione oculare, disturbi gastro-intestinali di vario genere, costipazione, aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, reazioni di ipersensibilità, reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema, SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico), iponatremia, ipotermia, ipotensione, abbassamento della pressione sanguigna, depressione respiratoria, apnea, peggioramento dell'apnea notturna (l'entità della depressione respiratoria per l'uso di benzodiazepine è dipendente dal dosaggio; una depressione più severa si verifica con dosaggi più alti), peggioramento della patologia ostruttiva polmonare e manifestazioni autonome. L'incidenza di sedazione e senso di instabilità aumenta con l'età.

Gli effetti delle benzodiazepine sul SNC sono dipendenti dal dosaggio. Alti dosaggi danno luogo ad una depressione del SNC più severa. Amnesia anterograda.

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Tali reazioni sono più probabili nei bambini e negli anziani.

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica; la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere le "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Può verificarsi dipendenza psichica.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il lorazepam non deve essere usato durante la gravidanza. L'assunzione di benzodiazepine durante la gravidanza può causare danni al feto. Un aumentato rischio di malformazioni congenite associato con l'uso di agenti ansiolitici, durante il primo trimestre di gravidanza, è stato suggerito in diversi studi; evitare sempre, quindi, la somministrazione di benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza.

Sintomi quali ipoattività, ipotonia, depressione respiratoria, ipotermia, apnea, problemi di nutrizione e risposte metaboliche alterate da diminuita resistenza al freddo sono state osservate in neonati le cui madri hanno fatto uso di benzodiazepine durante la fase tardiva della gravidanza o durante il parto.

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi di astinenza nel periodo postnatale.

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno, a meno che il beneficio atteso per la donna non superi il rischio potenziale per il neonato.

Sedazione ed incapacità ad assumere latte dal seno, si sono manifestate, durante l'allattamento, in neonati le cui madri assumevano benzodiazepine

INTERAZIONI

-Acido valproico

La somministrazione contemporanea di lorazepam con il valproato può risultare in un aumento delle concentrazioni nel plasma e ad una ridotta eliminazione del lorazepam.

Il dosaggio del lorazepam deve essere ridotto del 50% quando è somministrato con il valproato

-Alcool

L'assunzione concomitante con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

-Clozapina

L'uso concomitante di clozapina e lorazepam può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia.

-Deprimenti del sistema nervoso centrale (SNC)

L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con alcool, barbiturici, antipsicotici (neurolettici), ipnotici/sedativi, ansiolitici, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

-Loxapina

Sono stati riportati casi di eccessivo stupor, riduzione significativa della frequenza respiratoria e, in un caso, ipotensione, quando il lorazepam è stato somministrato concomitantemente alla loxapina.

-Probenecid

La somministrazione contemporanea di lorazepam con il probenecid può risultare in una insorgenza più rapida o in un prolungamento dell'effetto del lorazepam dovuti ad una maggiore emivita o ad una diminuita eliminazione totale. Il suo dosaggio deve essere ridotto del 50% quando è somministrato con il probenecid.

-Psicofarmaci

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico onde evitare inattesi effetti indesiderati da interazione

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

Con l'uso di lorazepam non sono state riportate o identificate interferenze nelle analisi di laboratorio.

La somministrazione di teofilline o aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine, incluso lorazepam.

NITRAZEPAM(Mogadon®)

USI CLINICI

usato per le convulsioni miocloniche e gli spasmi infantili.

MECCANISMO D'AZIONE

Sono farmaci ben assorbiti per via orale, le emivite variano intorno a 20-40 ore. Purtroppo il loro utilizzo come antiepilettici è limitato perché sviluppano abitudine. E' ben assorbito per via orale, l'emivita è di circa 32 ore. Purtroppo il suo utilizzo come antiepilettico è limitato perché sviluppa abitudine

Le benzodiazepine agiscono sui complessi recettoriali del GABA presenti a livello centrale. Questi complessi sono costituiti da una subunità α (sito su cui si legano le benzodiazepine) legata ad una subunità γ attraverso la subunità β (sito attivo a cui si lega il GABA). Il legame alla subunità α causa una modifica conformazionale del recettore, trasmessa alla subunità β dalla subunità γ , rendendo il recettore più recettivo al GABA (l'effetto delle benzodiazepine è quindi di aumentare l'attacco del neurotrasmettitore). Questo comporta a livello molecolare l'apertura del canale del recettore, che causa un ingresso di Cloro nella cellula e una iperpolarizzazione di membrana che inibisce la trasmissione e la liberazione di altri neurotrasmettitori.

CONTROINDICAZIONI

Accertata ipersensibilità individuale al nitrazepam o verso qualcuno degli eccipienti; miastenia grave.

Grave insufficienza respiratoria, grave insufficienza epatica.

Sindrome da apnea notturna.

EFFETTI INDESIDERATI

La tolleranza del nitrazepam è molto buona.

Se la posologia non viene adattata alle esigenze individuali, possono tuttavia comparire taluni effetti collaterali, particolarmente in pazienti anziani o debilitati, legati ad una eccessiva sedazione (sonnolenza durante il giorno, ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, sensazione di fatica, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia).

Si tratta di segni di un sovradosaggio relativo, che spariscono o spontaneamente in pochi giorni, oppure dopo aggiustamento della posologia.

Occasionalmente sono state riferite all'uso di benzodiazepine altre reazioni avverse, che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti della libido e reazioni a carico della cute. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità. Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici di benzodiazepine, il rischio aumenta ai dosaggi più alti.

Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedi avvertenze speciali e precauzioni). Depressione Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi.

Sono più probabili nei bambini e negli anziani. L'uso di benzodiazepine, anche alle dosi terapeutiche, può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedi avvertenze speciali e precauzioni).

Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Nell'ulteriore periodo il prodotto deve essere usato soltanto in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato, quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del farmaco. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio a sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Poichè le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non dovrebbero essere somministrate alle

madri che allattano al seno. Nel caso in cui si renda necessaria l'assunzione regolare di Mogadon, si consiglia di interrompere l'allattamento al seno.

INTERAZIONI

-Alcool

L'assunzione concomitante di alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il nitrazepam è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

-Analgesici narcotici

Nel caso di analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

-Deprimenti SNC

Associazione con i deprimenti del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici ed antistaminici sedativi.

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine.

In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

ALTRI FARMACI

ACETAZOLAMIDE (Diamox®)

USI CLINICI

I migliori risultati sono stati ottenuti in soggetti giovani affetti da piccolo male, ma risultati favorevoli sono stati ottenuti in notevole percentuale di casi di grande male, di forme miste e di spasmi mioclonici.

MECCANISMO D'AZIONE

È il prototipo per gli inibitori dell'anidrasi carbonica, sembrerebbe basare la sua attività antiepilettica sull'accumulo di anidride carbonica a livello cerebrale e sulla riduzione dell'effetto depolarizzante degli ioni bicarbonato che fuoriescono dai neuroni attraverso i recettori del GABA.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. L'acetazolamide è anche controindicata nei casi di insufficienza epatica e renale conclamata e nell'insufficienza surrenalica.

L'acetazolamide può determinare una lieve acidosi; ne potrà quindi essere controindicato l'impiego nelle acidosi ipercloremiche. Per la natura della sua azione l'acetazolamide può essere controindicata nei casi in cui vi sia una netta diminuzione dei livelli sierici del sodio e/o potassio. Una prolungata somministrazione di acetazolamide è controindicata nei soggetti affetti da glaucoma cronico non congestizio ad angolo chiuso. L'acetazolamide è generalmente controindicata in gravidanza e durante l'allattamento

EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti collaterali riscontrati più spesso nelle fasi iniziali della terapia includono: parestesie e particolarmente una sensazione di formicolio alle estremità, anoressia, alterazioni dell'udito, tinnito, perdita dell'appetito, alterazioni del gusto e disturbi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea; poliuria, occasionalmente sonnolenza e confusione. Inoltre: Mal di testa, malessere, affaticamento, febbre, vampate, ritardo della crescita nei bambini, paralisi flaccida, anafilassi. Sonnolenza, parestesia (comprendente intorpidimento e prurito delle estremità e del viso) depressione, eccitazione, atassia, confusione, convulsioni, vertigini. Effetti cutanei: Reazioni allergiche della pelle, compresa orticaria, fotosensibilità, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica. Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea. Discrasia ematica, anemia aplastica, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia e porpora trombocitopenica. Squilibrio elettrolitico, comprendente ipokaliemia, iposodiemia, osteomalacia con terapia a lungo termine con fenitoina, perdita di appetito, alterazione del gusto, iperglicemia,

ipoglicemia. Disturbi dell'udito, tinnito, miopia. Cristalluria, aumento del rischio di nefrolitiasi con una terapia a lungo termine, ematuria, funzione epatica anormale, ittero colestatico, glicosuria, insufficienza renale.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

L'acetazolamide dovrebbe essere utilizzata in gravidanza solo se i benefici potenziali giustificano il rischio per il feto. In campo umano il farmaco è stato usato nella terapia delle gestosi alla dose di 250 mg ogni 3 giorni a 1 g/die senza effetti dannosi sul feto. Sebbene in letteratura non siano riferiti effetti embrio-fetotossici o teratogeni sicuramente attribuibili alla acetazolamide in campo umano, ne è sconsigliato l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. Per la possibilità di gravi reazioni avverse all'acetazolamide nei neonati allattati al seno si deve scegliere se sospendere l'allattamento o il trattamento, tenendo presente l'importanza del farmaco per la madre. L'acetazolamide viene escreta nel latte materno e c'è possibilità di effetti indesiderati nei neonati.

L'acetazolamide deve essere utilizzata dalle donne in allattamento solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale per il bambino.

INTERAZIONI

-Amfetamina

-Antidepressivi triciclici

L'acetazolamide può potenziare l'azione dell'amfetamina e degli antidepressivi triciclici perchè ritarda la loro eliminazione.

-Aspirina

-Litio

L'acetazolamide può, infine, diminuire l'azione dell'aspirina e del litio perchè facilita la loro eliminazione.

-Ciclosporina

Quando somministrata contemporaneamente, l'acetazolamide può aumentare i livelli ematici della ciclosporina (si consiglia cautela quando si somministra acetazolamide in pazienti che ricevono ciclosporina).

-Fenitoina

L'acetazolamide somministrata contemporaneamente alla fenitoina può aumentare i livelli sierici di quest'ultima. L'acetazolamide può aumentare o intensificare l'insorgenza dell'osteomalacia in alcuni pazienti che ricevono una terapia cronica a base di fenitoina. Si raccomanda, pertanto, cautela nei pazienti che ricevono una terapia cronica concomitante

-Metenamina

Aumentando il pH urinario, l'acetazolamide può prevenire l'azione antisettica urinaria dei composti della metenamina

-Miotici

Dati clinici e sperimentali portano ad ammettere che l'acetazolamide e i miotici, pur se con meccanismi differenti, agiscono in maniera additiva quando somministrati contemporaneamente.

. -Primidone

Diminuendo l'assorbimento gastrointestinale del primidone, l'acetazolamide può ridurre le concentrazioni sieriche del primidone e dei suoi metaboliti, con una possibile conseguente diminuzione dell'effetto anticonvulsivante. Si consiglia, inoltre, cautela anche quando si incomincia, si interrompe o si cambia la dose di acetazolamide nei pazienti che ricevono il primidone. A causa dei possibili effetti aggiuntivi con gli altri inibitori dell'anidraasi carbonica, l'uso concomitante è sconsigliabile.

Nei pazienti in trattamento con acetazolamide sono stati descritti sia aumenti che diminuzioni dei livelli del glucosio ematico. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti trattati con agenti antidiabetici.

Aumentando il pH dell'urina dei tubuli renali, l'acetazolamide riduce l'escrezione urinaria della chinidina e può aumentare l'effetto della chinidina.

L'utilizzo di una terapia contemporanea con sodio bicarbonato aumenta il rischio della formazione di calcoli renali nei pazienti che assumono acetazolamide.

Interferenza con i test di laboratorio ed altri test diagnostici Le solfonammidi possono dare un falso negativo o una diminuzione dei valori della fenolsulfonftaleina urinaria e dei valori di eliminazione del fenolo rosso per le proteine urinarie, per la frazione non proteica del siero e per l'acido urico sierico. L'acetazolamide può provocare un aumento del livello dei cristalli nelle urine. L'acetazolamide interferisce con il metodo di determinazione della teofillina mediante HPLC.

L'interferenza con il saggio della teofillina da parte dell'acetazolamide dipende dal solvente utilizzato nella estrazione; l'acetazolamide può non interferire con altri metodi di determinazione della teofillina.

ANTIEPILETTICI CONTRO EPILESSIE PARZIALI E TONICO-CLONICHE

FENITONIA (Aurantin®, Dintoina®)

USI CLINICI

E' indicata per il controllo delle epilessie generalizzate primarie, escluso il piccolo male, e delle crisi parziali.

MECCANISMO D'AZIONE

È l'antiepilettico non sedativo di più vecchio utilizzo. Si è visto che blocca la scarica sostenuta ad elevata frequenza di potenziali d'azione, ha un effetto uso dipendente sulla conduttanza al Na^+ e prolunga lo stato di inattivazione del canale stesso. Inoltre agisce inibendo il rilascio di serotonina e noradrenalina, promuove la captazione di dopamina e inibisce l'attività delle MAO. Una riduzione della permeabilità al Ca^+ , con inibizione dell'ingresso di Ca^+ attraverso le membrane cellulari, può spiegare la capacità della fenitoina di inibire una serie di processi secretori indotti dal calcio, compreso il rilascio di ormoni e neurotrasmettitori. Nonostante la fenitoina agisca con molti meccanismi diversi sembra che la base dell'azione antiepilettica sia da associare al blocco dei canali al Na^+ e l'inibizione dell'insorgenza di potenziali d'azione ripetitivi

Dato che la fenitoina si lega alle proteine plasmatiche per il 90%, altri farmaci con elevata capacità di legame, come il fenilbutazone, o i sulfonamidici, possono spiazzare la fenitoina dal suo sito di legame aumentando i livelli di farmaco libero, la fenitoina inoltre induce gli enzimi microsomiali responsabili del metabolismo di numerosi farmaci.

CONTROINDICAZIONI

Stati di ipersensibilità ai prodotti.

EFFETTI INDESIDERATI

Le reazioni secondarie da Fenitoina sodica, alle dosi consigliate, sono relativamente rare.

Sono stati riportati casi rari di epatite, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), agranulocitosi. Nausea, vomito, pirosi gastrica e stitichezza possono essere evitati somministrando il farmaco durante o subito dopo i pasti.

Talora, specie nei bambini e nei giovani adulti, possono comparire eruzioni cutanee morbilliformi o scarlattiniformi; più raramente di tipo bolloso, esfoliativo e purpureo.

Data la possibilità di manifestazioni ematologiche (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia) si consigliano opportuni esami del sangue. L'occasionale comparsa di macrocitosi o anemiamegaloblastica può essere prevenuta o combattuta con somministrazione di acido folico.

In soggetti particolari, trattamenti prolungati con Fenitoina sodica possono determinare tumefazione gengivale: questo fenomeno può essere evitato o ridotto notevolmente di entità con una accurata pulizia della bocca e dei denti (ripetuta più volte al giorno) associata a delicati massaggi gengivali e ad alimentazione equilibrata con sufficiente apporto calorico e vitaminico.

E' consigliabile l'uso quotidiano di succo di limone o di altro agrume.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il rischio di effetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e

difetti del tubo neurale. La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino. La Fenitoina sodica passa nel latte materno e quindi l'allattamento al seno richiede un'attenta valutazione dei vantaggi e dei rischi per il bambino.

INTERAZIONI

Alcuni farmaci come la cumarina, gli anticoagulanti, cimetidina, cloramfenicolo, disulfiram, il fenilbutazone, il sulfafenazolo e l'isoniazide, inibendo il metabolismo della Fenitoina sodica ne aumentano l'attività e gli effetti secondari.

-Corticosteroidi

Fenitoina può aumentare il metabolismo di corticosteroidi.

-Contraccettivi

Fenitoina può diminuire l'efficacia dei contraccettivi orali.

-Barbiturici

I barbiturici, invece, aumentano la velocità del metabolismo della Fenitoina sodica: questo effetto è variabile e non prevedibile.

-Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici, ad alte dosi, possono favorire la comparsa di attacchi: il loro eventuale impiego richiede pertanto un adattamento posologico della Fenitoina sodica.

-Teofillina

Teofillina e carbamazepina possono diminuire la concentrazione plasmatica di Fenitoina...

- Hypericum perforatum

I livelli sierici di Fenitoina possono essere ridotti dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di Hypericum perforatum.

Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di Hypericum perforatum che, pertanto non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con Fenitoina. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di Hypericum perforatum i livelli ematici di fenitoina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di Hypericum perforatum deve essere interrotta. I livelli ematici di Fenitoina potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di Hypericum perforatum. Il dosaggio di Fenitoina potrebbe necessitare di un aggiustamento.

MEFENITOINA(Mesantoin®)

ETOTOINA(Peganone®)

FENACEMIDE()

Sono farmaci efficaci nelle epilessie tonico-cloniche generalizzate e nelle epilessie parziali.

CARBAMAZEPINA(Tegretol®)

USI CLINICI

Viene utilizzato contro le crisi tonico-cloniche e nelle forme miste. È un farmaco con struttura simile ad alcuni antidepressivi come l'imipramina, inizialmente fu utilizzato contro la depressione bipolare, successivamente si scoprì la sua efficacia antiepilettica.

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce bloccando i canali del Na⁺ e inibendo la depolarizzazione ripetitiva ad alta frequenza, inoltre si è evidenziato che, a livello postsinaptico, la carbamazepina potenzia l'azione del GABA.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti. Soggetti con anamnesi di depressione midollare. Pazienti con blocco atrioventricolare, con anamnesi di porfirie epatiche. È da evitarsi la contemporanea somministrazione di inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) e carbamazepina. Prima di decidere di iniziare il trattamento, i pazienti di origine cinese di etnia Han o di origine thailandese dovrebbero, quando possibile, effettuare uno screening per HLA-B 1502 poiché questo tipo di allele è fortemente predittivo per una correlazione di rischio della grave sindrome di Stevens-Johnson indotta da carbamazepina.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

EFFETTI INDESIDERATI

Soprattutto all'inizio del trattamento con Tegretol, o se la dose iniziale è troppo alta o nei pazienti anziani, alcuni effetti collaterali possono verificarsi molto frequentemente o frequentemente, ad esempio a carico del SNC (capogiri, cefalea, atassia, sonnolenza, affaticamento, diplopia), del tratto gastrointestinale (nausea, vomito) e reazioni allergiche cutanee.

| Molto raro | Raro | Non frequente | Frequente | Molto frequente |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Agranulocitosi | Leucocitosi | Distonia | Eosinofilia | Leucopenia |
| Anemia | Linfoadenopatia | Nistagmo | Edema | Capogiri |
| Alterazioni del gusto | Ipersensibilità ritardata | Aumento delle transaminasi | Aumento peso corporeo | Sonnolenza |
| Ginecomastia | Allucinazioni | Prurito | Cefalea | Nausea |
| Congiuntiviti | Depressione | Eritrodermia | Diplopia | Vomito |
| Attivazione psicosi | Parestesie | Diarrea | Secchezza fauci | Aumento γ -GT |
| Meningite asettica | Disturbi cardiaci | Aumento transaminasi | Ritenzione idrica | Dermatite allergica |
| Aumento dei livelli di prolattina | Debolezza muscolare | Dermatite esfoliativa | Disturbi dell'accomodazione | Atassia |
| Disturbi dell'udito | Dolore addominali | | Trombocitopenia | Orticaria |
| Bradycardia | Epatite colestatica | | Iponatriemia | Affaticamento |
| Aritmia | Lupus | | | |
| Polmonite | Dispnea | | | |
| Pancreatite | | | | |
| Nefriti | | | | |
| Disfunzioni sessuali | | | | |

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

È noto che i figli di madri epilettiche sono più predisposti a disturbi dello sviluppo, incluse possibili malformazioni. Esiste la possibilità che la carbamazepina, come tutti i maggiori farmaci antiepilettici, aumenti il rischio di aborti e malformazioni del feto, sebbene manchi una reale conferma derivante da studi controllati con carbamazepina somministrata in monoterapia. Tuttavia, in associazione all'uso di carbamazepina, sono stati riportati casi di disturbo dello sviluppo e malformazioni, inclusa la spina bifida, così come altre anomalie congenite (es. difetti craniofacciali, malformazioni cardiovascolari, ipospadia e anomalie a carico di altri apparati). Le pazienti con epilessia devono essere trattate con molta cautela.

durante la gravidanza. Nelle donne in età fertile la carbamazepina, ove possibile, dovrebbe essere prescritto in monoterapia, in quanto l'incidenza di anomalie congenite nei figli di donne trattate con associazioni di farmaci antiepilettici è maggiore che nelle madri trattate in monoterapia. Si raccomanda di somministrare la minima dose efficace e di controllare i livelli plasmatici. Le pazienti devono essere informate sulla possibilità di un aumentato rischio di malformazioni ed è opportuno consigliare loro l'effettuazione di una diagnosi prenatale. Durante la gravidanza una terapia antiepilettica efficace non deve essere interrotta, poiché il peggioramento della malattia è nocivo sia per la madre che per il feto. Per prevenire eccessive perdite di sangue, si raccomanda inoltre la somministrazione di vitamina K₁ sia alla madre, durante le ultime settimane di gravidanza, che al neonato.

Si sono verificati alcuni episodi di crisi epilettiche e/o depressione respiratoria in neonati le cui madri erano state trattate con carbamazepina e contemporaneamente con altri farmaci anticonvulsivanti; in alcuni casi sono stati anche segnalati vomito, diarrea e/o minore assunzione di alimenti nel neonato.

Queste reazioni potrebbero segnalare una sindrome da astinenza neonatale.

La carbamazepina passa attraverso il latte materno (circa 25-60% della concentrazione plasmatica). Il beneficio dell'allattamento al seno deve essere ben valutato verso il rischio, seppure remoto, di possibili effetti collaterali sul neonato.

INTERAZIONI

- Analgesci, antinfiammatori : destropropossifene, ibuprofene.
- Androgeni: donazolo.
- Antibiotici: antibiotici macrolidi (es. eritromicina, troleandomicina, iosamicina, claritromicina).
- Antidepressivi: probabilmente desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, trazodone, viloxazina.
- Antiepilettici: stiripentolo, vigabatrin.
- Antimicotici: azoli (es. itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo), voriconazolo.
- Antistaminici: loratidina, terfenadina.
- Antipsicotici : olanzapina.
- Antitubercolotici : isoniazide.
- Antivirali : inibitori delle proteasi dell'HIV (es. ritonavir).
- Inibitori dell'anidraasi carbonica: acetazolamide.
- Farmaci cardiovascolari: verapamil, diltiazem.
- Farmaci gastrointestinali : probabilmente cimetidina, omeprazolo.
- Rilassanti muscolari : oxibutinina, dantrolene.
- Inibitori dell'aggregazione piastrinica : ticlopidina.
- Altre interazioni: succo di pompelmo, nicotinamide (negli adulti solo ad alte dosi).

Il citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) è il principale enzima che catalizza la formazione del metabolita attivo carbamazepina-10,11-epossido. La somministrazione contemporanea di sostanze ad attività inibitoria sull'enzima CYP 3A4 può portare ad un innalzamento dei livelli plasmatici di carbamazepina con conseguente comparsa di eventi avversi.

Dal momento che livelli plasmatici aumentati di carbamazepina possono causare effetti collaterali (es. capogiri, sonnolenza, atassia, diplopia), il dosaggio di carbamazepina va aggiustato di conseguenza e/o i livelli plasmatici monitorati qualora vengano somministrati contemporaneamente i farmaci di seguito descritti.

- Antiepilettici : felbamato, mesuximide, oxcarbazepina, fenobarbitale, fensuximide, fenitoina e fosfenitoina, primidone e, sebbene i dati siano parzialmente contraddittori, anche clonazepam.
- Antineoplastici : cisplatino, doxorubicina.
- Antitubercolotici : rifampicina.
- Broncodilatatori o anti-asmatici : teofillina, aminofillina.
- Farmaci dermatologici: isotretinoina.
- Altre interazioni: i livelli sierici di carbamazepina possono essere ridotti dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi

responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che, pertanto, non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con carbamazepina. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli ematici di carbamazepina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta. I livelli ematici di carbamazepina potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di carbamazepina potrebbe necessitare di un aggiustamento.

La somministrazione contemporanea di induttori del CYP 3A4 è potenzialmente in grado di aumentare il metabolismo della carbamazepina, riducendo così i livelli serici di carbamazepina e l'effetto terapeutico. Il dosaggio di carbamazepina potrebbe necessitare un aggiustamento quando vengono somministrati contemporaneamente i farmaci precedentemente descritti.

Analogamente, l'interruzione della somministrazione di un induttore del CYP 3A4 può ridurre il metabolismo della carbamazepina, determinando così un incremento dei livelli plasmatici di carbamazepina.

- Loxapina
- Quetiapina
- Primidone
- Progabide
- Acido valproico
- Valnoctamide
- Valpromide.

L'enzima microsomiale umano epossido-idrolasi è stato identificato come il responsabile della formazione del 10,11-transdiolo, derivato di carbamazepina-10,11-eossido. La co-somministrazione degli inibitori dell'enzima epossido-idrolasi microsomiale umano può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina-10,11-eossido.

Poiché elevati livelli plasmatici di carbamazepina-10,11-eossido possono determinare reazioni avverse (come ad esempio capogiri, sonnolenza, atassia, diplopia), il dosaggio di carbamazepina deve essere aggiustato di conseguenza e/o i livelli plasmatici monitorati quando la carbamazepina viene somministrata in concomitanza con le sostanze sopra elencate.

- Analgesci, antinfiammatori : buprenorfina, metadone, paracetamolo, fenazone (antipirina), tramadolo.
- Antibiotici: doxiciclina.
- Anticoagulanti: anticoagulanti orali (warfarin, fenprocumone, dicumarolo e acenocumarolo).
- Antidepressivi: bupropione, citalopram, mianserina, nefazodone, sertralina, trazodone, antidepressivi triciclici (es. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina). Non si raccomanda la contemporanea somministrazione di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) e carbamazepina; quando si inizia la terapia con carbamazepina la somministrazione degli IMAO deve essere stata sospesa da almeno 2 settimane, o anche per un periodo maggiore se la situazione clinica lo consente (vedere paragrafo 4.3).
- Antiepilettici: clobazam, clonazepam, etosuccimide, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, primidone, tiagabina, topiramato, acido valproico, zonisamide. I livelli plasmatici della fenitoina possono essere sia innalzati che abbassati dalla carbamazepina; raramente la carbamazepina ha innalzato i livelli plasmatici di mefenitoina.
- Antifungini: itraconazolo.
- Antiparassitari: praziquantel.
- Antineoplastici: imatinib.
- Antipsicotici: clozapina, aloperidolo e bromperidolo, olanzapina, quetiapina, risperidone, ziprasidone.
- Antivirali: inibitori delle proteasi dell'HIV (es. indinavir, ritonavir, saquinavir).
- Ansiolitici: alprazolam, midazolam.
- Broncodilatatori o antiasmatici: teofillina.

- Contraccettivi: contraccettivi ormonali (si consiglia l'uso di metodi alternativi).
- Farmaci cardiovascolari: calcioantagonisti (derivati diidropiridinici) es. felodipina, digossina.
- Corticosteroidi: corticosteroidi (es. prednisolone, desametasone).
- Immunosoppressori: ciclosporina, everolimus.
- Preparati tiroidei: levotiroxina.
- Altre interazioni farmacologiche: prodotti contenenti estrogeni e/o progesterone.

La carbamazepina è un potente induttore del CYP 3A4 e di altri sistemi enzimatici epatici di fase I e II, e può pertanto, inducendone il metabolismo, ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati contemporaneamente che vengono metabolizzati principalmente dal CYP 3A4 e può anche portare alla diminuzione o persino all'annullamento della loro attività. Il dosaggio dei suddetti farmaci può richiedere un aggiustamento in base alle specifiche esigenze cliniche.

INOLTRE:

-Levetiracetam

La concomitante somministrazione di carbamazepina e levetiracetam aumenta la tossicità indotta dalla carbamazepina.

-Isoniazide

La concomitante somministrazione di carbamazepina e isoniazide aumenta l'epatotossicità indotta dall'isoniazide.

-Litio

La somministrazione di carbamazepina e litio o metoclopramide, oppure carbamazepina e neurolettici (aloperidolo, tioridazina) può determinare un incremento degli effetti collaterali neurologici (con la seconda combinazione, anche in presenza di livelli plasmatici terapeutici).

-Diuretici

La somministrazione concomitante di carbamazepina con alcuni diuretici (idroclorotiazide, furosemide) può portare ad una iponatremia sintomatica.

-Miorilassanti non depolarizzanti

La carbamazepina può antagonizzare l'effetto dei rilassanti muscolari non depolarizzanti (es. pancuronio); il loro dosaggio deve essere aumentato e i pazienti strettamente controllati per evitare che la risoluzione del blocco neuromuscolare avvenga troppo rapidamente.

-Alcool

La carbamazepina, come altri farmaci psicoattivi, può ridurre la tollerabilità all'alcol; è quindi consigliabile per il paziente astenersi dal consumo di alcool.

FENOBARBITALE(Comizial®, Gardenale®, Luminale®, Luminalette®, Neurobiol®)

USI CLINICI

Il fenobarbitale è uno tra i farmaci di più vecchia conoscenza tra gli antiepilettici. E' indicato principalmente come sedativo generale, con particolare riguardo all'epilessia e a tutte le condizioni che richiedono una sedazione di lunga durata, è particolarmente utile nelle convulsioni tonico-cloniche del grande male e nelle convulsioni corticali focali.

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce aumentando i processi inibitori e riducendo la neurotrasmissione eccitatoria sopprimendo, inoltre, la scarica dei foci.

Agisce sulla conduttanza al Na⁺, blocca le correnti di ioni Ca²⁺, di tipo L ed N, essendo un barbiturico aumenta la trasmissione GABAergica (neurotrasmissione a tono inibitorio) e blocca le correnti del glutammato (a carattere eccitatorio) mediate dai recettori AMPA.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri barbiturici o ad uno qualsiasi degli eccipienti, cardiopatie gravi, intossicazioni acute da alcool, porfiria, insufficienza renale ed epatica, da analgesici, da ipnotici.

EFFETTI INDESIDERATI

Rare sono le manifestazioni allergiche cutanee. Sedazione, atassia, nistagmo e confusione mentale possono insorgere, soprattutto negli anziani, a seguito della somministrazione di dosaggi elevati. Ipoprotrombinemia sensibile alla terapia con vitamina K può insorgere in neonati di madri trattate con fenobarbitale. Molto raramente sono stati riportati casi di contrattura di Dupuytren. Nel corso di trattamenti cronici possono insorgere anemia megaloblastica sensibile al trattamento con folati e osteomalacia che risponde al trattamento con vitamina D. Nei pazienti pediatrici possono verificarsi manifestazioni di iperattività. Raramente si sono verificati casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell), epatite tossica, leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia e porpora, in alcuni soggetti possono manifestarsi raramente: eccitazione, agitazione e delirio.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino. In neonati di madri trattate con fenobarbitale può insorgere una sindrome emorragica che può essere prevenuta da un trattamento della madre con vitamina K il mese precedente il parto. L'uso di fenobarbitale durante l'allattamento è sconsigliato perchè il fenobarbitale attraversa la barriera placentare e si ritrova escreto nel latte materno.

INTERAZIONI.

– Acido folico

in caso di somministrazione di acido folico, riduzione dei livelli plasmatici di fenobarbitale che può portare ad una diminuzione di attività (ritorno alla norma di un metabolismo precedentemente diminuito per carenza folica). Controllo clinico, eventualmente dei livelli plasmatici e adattamento, se necessario, della posologia del fenobarbitale durante la somministrazione di acido folico e dopo la sua sospensione.

– Acido valproico

aumento delle concentrazioni plasmatiche di fenobarbitale con comparsa di sedazione (inibizione del catabolismo epatico), più frequente nei bambini. Controllo clinico nei primi 15 giorni della terapia in associazione e riduzione delle dosi di fenobarbitale alla comparsa di segni di sedazione; controllare eventualmente i livelli plasmatici di fenobarbitale.

– Alcool

potenzia l'effetto sedativo del fenobarbitale. Evitare di assumere bevande alcoliche o medicinali contenenti alcool durante il trattamento.

– Altri farmaci depressivi del SNC

antidepressivi (esclusi gli IMAO A-selettivi), la maggior parte degli antistaminici anti-H1, benzodiazepine, clonidina e clonidino-simili, ipnotici, derivati della morfina (analgesici e antitosse), neurolettici, tranquillanti diversi dalle benzodiazepine. Aumento della depressione centrale che può avere conseguenze gravi, soprattutto in caso di guida o di uso di macchine.

– Alprenololo, metoprololo, propranololo (beta-bloccanti)

diminuzione dei livelli plasmatici di questi betabloccanti con riduzione dei loro effetti clinici (aumento del loro metabolismo epatico). Da tenere presente per quei beta-bloccanti eliminati principalmente per biotrasformazione epatica.

– Anticoagulanti orali

diminuzione dell'effetto degli anticoagulanti orali (aumento del loro catabolismo epatico). Controllo più frequente dei livelli di protrombina e adattamento della posologia degli anticoagulanti orali durante il trattamento con fenobarbitale e negli 8 giorni dopo la sospensione

– Antidepressivi imipraminici

gli antidepressivi imipraminici favoriscono la comparsa di crisi convulsive generalizzate. Controllo clinico e aumento eventuale del dosaggio degli antiepilettici.

– Carbamazepina

diminuzione progressiva dei livelli plasmatici di carbamazepina senza che questo influisca sfavorevolmente sull'attività antiepilettica. Da tenere presente in particolare nell'interpretazione dei livelli plasmatici.

– Ciclosporina

possibile riduzione dei tassi circolanti con diminuzione dell'attività durante l'associazione (accelerazione del catabolismo). Inversamente, si ha aumento dei livelli plasmatici dopo la sospensione dell'induttore. Aumentare le dosi della ciclosporina tenendo sotto controllo i livelli plasmatici. Ridurre la posologia dopo la sospensione dell'induttore.

– Corticoidi (gluco-, mineralo-, per via generale)

diminuzione di efficacia dei corticoidi (aumento del loro catabolismo). Le conseguenze sono particolarmente importanti in caso di addisoniani e di trapianto. Controllo clinico e biologico: adattamento della posologia dei corticoidi durante l'associazione e dopo la sospensione dell'induttore.

– Digitossina

diminuzione dell'effetto della digitossina (aumento del suo catabolismo epatico). Controllo clinico, ECG, ed eventualmente della digitossinemia. Se necessario, adattamento della posologia della digitossina durante l'associazione e dopo sospensione del fenobarbitale; è preferibile usare la digossina, meno metabolizzata dal fegato.

– Disopiramide

diminuzione dell'efficacia antiaritmica per diminuzione dei tassi plasmatici di disopiramide.

– Doxyciclina

diminuzione della concentrazione plasmatica della doxyciclina secondario probabilmente alla diminuzione dell'emivita plasmatica della doxyciclina e conseguente aumento del suo metabolismo epatico. Controllo clinico ed eventuale adattamento dello schema terapeutico (aumentare la posologia giornaliera o dividere la dose in due somministrazioni al giorno).

– Estroprogestinici e progestinici (utilizzati quali anticoncezionali)

diminuzione dell'efficacia contraccettiva per aumentato catabolismo epatico. Utilizzare di preferenza un diverso metodo contraccettivo, in particolare di tipo meccanico.

– Fenitoina

in caso di associazione con fenobarbitale si possono verificare variazioni imprevedibili: i tassi plasmatici della fenitoina sono più spesso diminuiti (aumento del metabolismo) senza che ciò abbia effetti sfavorevoli sull'attività anticonvulsivante. Alla sospensione del fenobarbitale possono comparire effetti tossici della fenitoina. A volte i livelli plasmatici della fenitoina aumentano (inibizione del metabolismo per competizione). Da tenere in considerazione nell'interpretazione dei livelli plasmatici.

– Hypericum perforatum

L'efficacia del fenobarbitale può essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di Hypericum perforatum. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di Hypericum perforatum che, pertanto, non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con fenobarbitale. L'effetto di induzione può persistere per almeno due settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di Hypericum perforatum. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di Hypericum perforatum i livelli ematici di fenobarbitale devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di Hypericum perforatum deve essere interrotta. I livelli ematici di fenobarbitale potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di Hypericum perforatum. Il dosaggio di fenobarbitale potrebbe necessitare di un aggiustamento.

– Idrochinidina, chinidina

diminuzione dei livelli plasmatici di chinidina e dell'efficacia antiaritmica (aumento del suo metabolismo epatico). Controllo clinico, ECG ed eventualmente della chinidinemia; se necessario, adattare la posologia della chinidina durante il trattamento con l'induttore e dopo la sua sospensione (rischio di sovradosaggio della chinidina).

– Levotiroxina

effetti descritti per fenitoina, rifampicina, carbamazepina. Rischio di ipotiroidia clinica nei pazienti ipotiroidei per aumento del catabolismo delle T3 e T4. Controllare i livelli sierici di T3 e T4 e adattare secondo la necessità la posologia della levotiroxina durante il trattamento con l'induttore e dopo la sua sospensione.

– Progabide

possibile aumento dei tassi plasmatici di fenobarbitale. Verosimile diminuzione dei livelli plasmatici di progabide (non verificati). Controllo clinico ed eventualmente dei livelli plasmatici di fenobarbitale. Adattamento eventuale delle posologie.

-Teofillina (e per estrapolazione, derivati della teofillina)

diminuzione dei tassi plasmatici e dell'attività della teofillina (aumento del suo metabolismo per induzione enzimatica). Controllo clinico e, se necessario, della teofillinemia. Adattare, se del caso, la posologia della teofillina durante il trattamento con l'induttore e dopo la sua sospensione.

PRIMIDONE(Mysoline®)

USI CLINICI

E' indicato nel trattamento del grande male e dell'epilessia psicomotoria (epilessia del lobo temporale).

MECCANISMO D'AZIONE

Nonostante questo farmaco venga, all'interno dell'organismo, trasformato in fenobarbitale il meccanismo d'azione è più simile a quello della fenitoina. E' un farmaco anticonvulsivante, il cui principio attivo è il primidone. Il primidone viene trasformato, in due metaboliti attivi: il fenobarbitale e la feniletilmalonamide. L'esatto meccanismo d'azione del primidone, come quello degli altri anticonvulsivanti, non è ancora conosciuto. Tuttavia è probabile che gli effetti sulla membrana neuronale, particolarmente per quanto riguarda le modificazioni dei flussi ionici, abbiano un ruolo fondamentale. Come altri anticonvulsivanti, può indurre gli enzimi epatici e, anche se non vi sono prove sufficienti per suggerire una correlazione causale diretta, vi è un rischio teorico di causare danno epatico. Può inoltre influenzare il metabolismo della vitamina D il che può predisporre allo sviluppo di disturbi ossei.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità o reazioni allergiche verso il prodotto e verso i barbiturici in genere. Pazienti con porfiria.

EFFETTI INDESIDERATI

Si sono verificati sintomi di tipo neurotossico quali atassia, vertigini, cefalea, nistagmo, disturbi visivi, nausea e vomito, ma sono di solito transitori anche quando intensi. Tuttavia nei casi di idiosincrasia, si possono presentare sintomi neurotossici in forma acuta e grave tali da imporre la sospensione del trattamento.

Gli effetti collaterali in genere sono limitati alle prime fasi del trattamento: i pazienti possono presentare sonnolenza, irritabilità, disattenzione.

Sono state segnalate reazioni dermatologiche, incluse gravi eruzioni cutanee, e raramente alterazioni sistemiche quali il lupus eritematoso sistemico.

Raramente sono stati segnalati casi di artralgia e modificazioni della personalità, ivi incluse reazioni psicotiche.

Altri effetti collaterali rari comprendono edema agli arti inferiori, sete, poliuria e riduzione della potenza sessuale.

In casi eccezionali si può presentare una anemia megaloblastica, come con fenitoina e con fenobarbitale.

Tale anemia può generalmente essere corretta somministrando contemporaneamente acido folico o vitamina B12, ma in rari casi può essere necessario sospendere la terapia. In alcuni casi sono stati ottenuti risultati migliori somministrando contemporaneamente sia acido folico sia vitamina B12.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specifica. La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente

pianifica una gravidanza. Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Si deve tenere presente quindi l'eventuale responsabilità della terapia anticonvulsivante e valutare la prosecuzione del trattamento. La terapia anticonvulsivante prolungata può essere associata a una riduzione dei livelli serici di folati. Poiché in corso di gravidanza le richieste di acido folico sono aumentate, si consiglia di sottoporre le pazienti a rischio a regolari controlli e si dovrebbe prendere in considerazione, sebbene la cosa sia controversa, la somministrazione di acido folico e di vitamina B12.

Nei neonati, alle cui madri è stato somministrato primidone durante l'ultimo periodo di gravidanza, si possono verificare sintomi da sospensione del trattamento. La terapia anticonvulsivante in corso di gravidanza è stata alle volte associata a disordini della coagulazione nei neonati.

Per tale motivo le pazienti gravide devono essere trattate durante l'ultimo mese di gravidanza e fino al momento del parto con vitamina K1.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia.

Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo della ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino. Il primidone passa nel latte materno, pertanto se si osserva sonnolenza o debolezza nei bambini allattati, sospendere l'allattamento.

INTERAZIONI

Il fenobarbitale, metabolita del primidone, è un induttore enzimatico, pertanto l'efficacia di alcuni farmaci (anticoagulanti, steroidi surrenali, antibiotici, contraccettivi orali e anticonvulsivanti come la fenitoina) può essere ridotta per accelerazione progressiva del metabolismo. Gli effetti di altre sostanze aventi un'azione depressiva sul sistema nervoso centrale, come l'alcool ed i barbiturici, possono essere potenziati dalla somministrazione di primidone.

VIGABATRIN (Sabril®)

USI CLINICI

Viene utilizzato in associazione con altri antiepilettici per pazienti con epilessia parziale resistente con o senza generalizzazione secondaria e cioè in quei pazienti in cui tutte le altre associazioni siano risultate inadeguate o non siano state tollerate. In monoterapia nel trattamento di spasmi infantili (sindrome di West).

MECCANISMO D'AZIONE

Il vigabatrin è uno tra i farmaci più recenti, è un inibitore irreversibile della GABA-aminotransferasi, enzima che degrada il GABA, inibendone la degradazione si aumentano le concentrazioni di GABA a livello sinaptico.

Presenta un'emivita di 6-8 ore, il trattamento dovrebbe essere iniziato con una dose di 500 mg due volte al giorno.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità ad uno dei componenti del prodotto.

EFFETTI INDESIDERATI

Difetti del campo visivo che andavano da lievi a gravi sono stati riferiti frequentemente in pazienti trattati con vigabatrin, i casi gravi sono potenzialmente invalidanti. La comparsa avviene di solito dopo mesi od anni di terapia con vigabatrin. I dati riuniti in pool di studi di prevalenza fanno ritenere che fino ad un terzo dei pazienti trattati con vigabatrin sviluppi difetti del campo visivo.

Gli effetti collaterali sono per la maggior parte a carico del sistema nervoso centrale, ad esempio: sedazione, stordimento, stanchezza ed alterata capacità di concentrazione.

Mentre, nei bambini è frequente eccitazione od agitazione. Di solito questi effetti indesiderati sono generalmente più elevati all'inizio del trattamento e diminuisce con il passare del tempo.

Come avviene con altri antiepilettici, alcuni pazienti possono avere un aumento della frequenza di convulsioni con vigabatrin.

I pazienti con convulsioni miocloniche possono essere particolarmente soggetti a questo effetto.

In casi rari possono verificarsi mioclono di nuova insorgenza ed esacerbazione del mioclono esistente.

Si possono verificare sonnolenza, stanchezza, eccitazione ed agitazione, difetti del campo visivo, cefalea, aumento di peso, tremore, edema ($>1/100$, $<1/10$) Disturbi del sistema nervoso: vertigini, parestesia, disturbi della capacità di concentrazione e di memoria Disturbi psichiatrici*: agitazione, aggressività, nervosismo, irritabilità, depressione, disturbi del pensiero, reazione paranoide, nausea, dolore addominale Disturbi oculari: visione offuscata, diplopia, nistagmo, ipomanie, manie, psicosi Disturbi cutanei: rash Il trattamento cronico con vigabatrin può essere associato ad una lieve diminuzione del livello di emoglobina che raramente raggiunge una significatività clinica.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non si può trarre alcuna conclusione definitiva per stabilire se vigabatrin determini un maggior rischio di malformazioni se assunto durante la gravidanza a causa dei dati limitati, dell'epilessia stessa e della presenza di concomitanti medicinali antiepilettici durante ciascuna gravidanza riferita.

Non esistono informazioni sulla possibile comparsa di difetti del campo visivo in bambini che siano stati esposti a vigabatrin in utero.

L'improvvisa interruzione di un trattamento antiepilettico efficace può portare ad un aggravamento delle condizioni della madre che risultano dannose per il feto.

Vigabatrin deve essere usato durante la gravidanza solo se è chiaramente necessario.

Vigabatrin viene escreto nel latte materno.

L'allattamento al seno non è consigliato durante il trattamento con vigabatrin.

INTERAZIONI

Dato che vigabatrin non viene metabolizzato, esso si lega alle proteine e non è un induttore di enzimi del citocromo P450 che metabolizzano i farmaci, sono improbabili interazioni con altri farmaci.

Tuttavia, durante studi clinici controllati, è stata osservata una graduale riduzione del 16.33% delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina.

Le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina, fenobarbitale e valproato di sodio sono state anch'esse monitorate durante studi clinici controllati e non è stata riconosciuta alcuna interazione clinicamente significativa.

Vigabatrin può determinare una diminuzione dell'attività plasmatica misurata dell'alanin-aminotransferasi (ALT) e, in misura minore, dell'aspartato-aminotransferasi (AST).

È stato riferito che l'entità della soppressione dell'ALT variava fra il 30 ed il 100%.

Pertanto questi test epatici possono essere inaffidabili dal punto di vista quantitativo in pazienti che assumevano vigabatrin.

LAMOTRIGINA (Lamictal®)

USI CLINICI

Presenta un'ottima efficacia sull'epilessia focale e nelle parziali.

MECCANISMO D'AZIONE

Presenta un'emivita di 24 ore. La lamotrigina agisce sopprimendo il firing repido neuronale inattivando i canali del Na^+ e in più sembra abbia attività sui canali del calcio voltaggio-dipendenti.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

EFFETTI INDESIDERATI

| Molto raro | Raro | Non comune | Comune | Molto comune |
|-----------------------|---------------------------|-----------------|-----------------------|--------------|
| Anomalie ematologiche | Sindrome di Steve-Johnson | Vista offuscata | Secchezza delle fauci | Rash cutaneo |
| Ipersensibilità | Nistagmo | Diplopia | Irritabilità | Cefalea |
| Rash | | Atassia | Sonnolenza | |
| Allucinazioni | | | Tremori | |
| Confusione | | | Nausea | |
| Agitazione | | | Vomito | |
| Probl. epatici | | | Aggressività | |
| Lupus | | | Artralgia | |
| | | | Mal di schiena | |

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

L'improvvisa interruzione della terapia antiepilettica nelle donne in trattamento per epilessia deve essere in ogni caso evitata, in quanto può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che possono avere gravi conseguenze per la madre e per il nascituro. Il rischio di malformazioni congenite è aumentato da 2 a 3 volte nei nati da madri trattate con antiepilettici in confronto con l'incidenza attesa nella popolazione in generale, che è di circa il 3%. I difetti riportati più frequentemente sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Poiché una politerapia antiepilettica è associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, deve essere utilizzata una monoterapia ogniqualevolta ciò sia possibile.

La lamotrigina ha un lieve effetto inibitorio sull'acido diidrofolico riduttasi e pertanto potrebbe teoricamente portare, attraverso la riduzione dei livelli di acido folico, ad un aumento del rischio di danno embriofetale. Si può prendere in considerazione la somministrazione di acido folico quando viene pianificata una gravidanza e durante il periodo iniziale della gravidanza.

I dati indicano che la lamotrigina passa nel latte materno. In alcuni neonati allattati al seno, la concentrazione sierica di lamotrigina ha raggiunto livelli ai quali possono comparire effetti farmacologici.

INTERAZIONI

La UDP-glucuroniltransferasi è stata identificata quale enzima responsabile del metabolismo della lamotrigina. Non vi sono prove che la lamotrigina causi induzione o inibizione clinicamente significativa degli enzimi epatici ossidativi che metabolizzano i farmaci, ed è improbabile che vi siano interazioni tra la lamotrigina ed i farmaci metabolizzati dal citocromo P450. La lamotrigina può causare induzione del suo stesso metabolismo, ma l'effetto è modesto ed è improbabile che abbia conseguenze significative sul piano clinico.

Effetti di altri medicinali sulla glucuronidazione della lamotrigina

| Farmaci che inibiscono la glucuronidazione della lamotrigina | Farmaci che inducono la glucuronidazione della lamotrigina | Farmaci che non inducono né inibiscono la glucuronidazione della lamotrigina |
|--|--|--|
| valproato | Fenitoina | Oxcarbamazepina |
| | Carbamazepina | Felbamato |
| | Fenobarbitale e primidone | Gabapentin |
| | Rifampicina | Topiramato |
| | | Litio |
| | | Bupropione |

-Valproato

Il valproato inibisce la glucuronidazione della lamotrigina rallentandone il metabolismo e aumentandone l'emivita media di circa due volte. Nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con valproato, deve essere utilizzato l'appropriato regime terapeutico.

-Antiepilettici

Alcuni farmaci antiepilettici che inducono gli enzimi epatici (come la fenitoina, la carbamazepina, il fenobarbitale ed il primidone) inducono la glucuronidazione di lamotrigina e ne accelerano il metabolismo. Nei pazienti che ricevono una terapia concomitante con fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale o primidone, deve essere utilizzato l'appropriato regime terapeutico.

-Carbamazepina

Sono stati segnalati casi di effetti a carico del sistema nervoso centrale, compresi vertigini, atassia, diplopia, visione offuscata e nausea, in pazienti che assumono carbamazepina, in seguito all'introduzione della terapia con lamotrigina. Questi eventi si risolvono di solito con una riduzione della dose di carbamazepina. Un effetto simile è stato osservato durante uno studio con lamotrigina ed oxcarbazepina in volontari sani adulti, anche se non è stata studiata la riduzione della dose.

-Topiramato

Il topiramato non ha causato modifiche nelle concentrazioni plasmatiche di lamotrigina. La somministrazione di lamotrigina ha dato luogo ad un aumento del 15% delle concentrazioni di topiramato.

-Bupropione

Dosi orali multiple di bupropione non hanno avuto effetti statisticamente significativi sulla farmacocinetica di una singola dose di lamotrigina in 12 soggetti, il bupropione ha indotto solo un lieve incremento dell'AUC della lamotrigina glucuronide.

-Olanzapina

In uno studio su volontari sani adulti, 15 mg di olanzapina hanno ridotto i valori medi di AUC e di C_{max} di lamotrigina del 24% e del 20% rispettivamente. Non si ritiene che un effetto di tale entità possa essere, in genere, clinicamente rilevante. La lamotrigina alla dose di 200 mg non modifica la farmacocinetica di olanzapina.

-Risperidone

Dosi orali multiple di lamotrigina 400 mg al giorno non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di una dose singola di 2 mg di risperidone in 14 volontari sani adulti. A seguito della somministrazione contemporanea di risperidone con lamotrigina, è stata riferita riferita sonnolenza.

-Contraccettivi orali

Si è verificato la somministrazione di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo/levonorgestrel ha causato un aumento di circa due volte della clearance orale della lamotrigina, determinando una riduzione dei valori di AUC e di C_{max} della lamotrigina in media del 52% e del 39%, rispettivamente. Le concentrazioni sieriche di lamotrigina sono aumentate gradualmente durante la settimana di sospensione del contraccettivo (inclusa la "settimana senza pillola"), con concentrazioni pre-dose alla fine della settimana senza pillola, che erano, in media, circa due volte più elevate rispetto al periodo di assunzione concomitante con il contraccettivo. Il solo utilizzo di contraccettivi ormonali non rende necessaria la modifica della dose raccomandata nella titolazione, ma, quando si inizia o si interrompe un trattamento con contraccettivi ormonali, in molti casi sarà necessario aumentare o diminuire la dose di mantenimento di lamotrigina.

La somministrazione allo stato stazionario di lamotrigina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di etinilestradiolo, componente del contraccettivo orale di associazione. È stato osservato un modesto aumento della clearance orale dell'altro componente, levonorgestrel, determinando una riduzione dei valori medi di AUC e di C_{max} di levonorgestrel del 19% e del 12%, rispettivamente. La misurazione dei livelli sierici di FSH, LH ed estradiolo durante lo studio ha evidenziato una certa perdita della soppressione dell'attività ormonale ovarica in alcune donne, sebbene la misurazione del progesterone sierico non abbia mostrato alcuna evidenza ormonale di ovulazione. L'impatto del modesto aumento della clearance del levonorgestrel e delle modificazioni dei valori di FSH e LH sierici sulla attività ovulatoria ovarica non è noto.

-Rifampicina

La rifampicina aumenta la clearance della lamotrigina e ne diminuisce l'emivita, a causa della induzione degli enzimi epatici responsabili della glucuronidazione. Nei pazienti che assumono una terapia concomitante con rifampicina deve essere utilizzato l'appropriato regime terapeutico.

-Lopinavir/Ritonavir

La cosomministrazione di lopinavir/ritonavir ha approssimativamente dimezzato le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina, probabilmente tramite induzione della glucuronidazione. Nei pazienti che ricevono in concomitanza una terapia con lopinavir/ritonavir, deve essere utilizzato il regime terapeutico appropriato.

Studi in vitro indicano che la formazione del metabolita primario di lamotrigina, 2-N-glucuronide, è stata influenzata in modo limitato dalla co-incubazione con amitriptilina, bupropione, clonazepam, aloperidolo o lorazepam. Questi studi suggeriscono anche che è improbabile che il metabolismo della lamotrigina sia influenzato da clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidone, sertralina o trazodone. Inoltre, uno studio sul metabolismo del bufuralolo utilizzando preparati di microsomi epatici umani, suggerisce che la lamotrigina non ridurrebbe la clearance di farmaci metabolizzati in modo predominante dal CYP2D6.

FELBAMATO (Taloxa®)

USI CLINICI

È un farmaco utilizzato per le crisi parziali.

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce inibendo le risposte evocate dai recettori NMDA e potenziando le risposte evocate dal GABA, questa doppia azione sulle risposte a trasmissione inibitoria ed eccitatoria giustificano l'ampio spettro d'azione di questo farmaco. Presenta un'emivita di 20 ore e viene eliminato con le urine. I dosaggi variano da 2 a 4 g/die negli adulti.

CONTROINDICAZIONI

Il felbamato è controindicato nei pazienti con: anamnesi di discrasia ematica o disfunzioni epatiche, ipersensibilità a felbamato o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

EFFETTI INDESIDERATI

Il felbamato è associato ad un'aumentata incidenza di discrasie ematiche, compresa l'anemia aplastica. Altri effetti indesiderati gravi includono rari casi di trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia o combinazioni delle stesse, inclusa la pancitopenia.

Con l'uso di felbamato sono stati riportati alcuni casi di epatite grave, inclusa insufficienza epatica acuta con esito fatale.

| Molto raro | Raro | Non comune | Comune | Molto comune |
|-----------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| Insufficienza epatica acuta | Shock anafilattico | Difficoltà di parola | Diminuzione del peso | Dolore addominale |
| Epatite grave | Diplopia | Anoressia | Insonnia | Vomito |
| Cristalleria | Disturbi vista | Ipofosfatemia | Sonnolenza | Costipazione |
| | Cefalea | Depressione | Vertigini | |
| | | Ansia | Atassia | |
| | | Rash | Affaticamento | |

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gli studi di riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato alcuna alterazione della fertilità o danni fetali imputabili al farmaco, tuttavia si è osservato passaggio placentare di felbamato.

Il felbamato viene escreto nel latte materno.

Pertanto, a causa del potenziale rischio di soppressione del midollo osseo indotta da felbamato, nei bambini che ricevono latte materno, esso non deve essere somministrato a donne in allattamento.

INTERAZIONI

-Antiepilettici

Felbamato altera le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed acido valproico e/o dei loro metaboliti.

Per ridurre la probabilità di possibili reazioni indesiderate dovute ad interazioni farmacologiche, le dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed acido valproico dovrebbero essere ridotte come necessario, basandosi sulle osservazioni cliniche e se possibile sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state.

Il felbamato diminuisce la concentrazione plasmatica di Carbamazepina allo "steady state" di circa il 25 %, mentre si osservano livelli crescenti di carbamazepina epossido di circa il 50 %. Inibisce la clearance di fenitoina in modo dose-dipendente e la concentrazione plasmatica di fenitoina può aumentare dal 20 % al 60 %. Il felbamato a dosi di 600 mg o 1200 mg BID aumenta la concentrazione plasmatica allo steady state di valproato in modo dose-dipendente, lineare.

Con la dose inferiore di Felbamato, la AUC e la concentrazione minima allo steady-state di valproato aumentavano rispettivamente del 28 % e del 18 %; questi valori aumentavano in modo proporzionale alla dose più elevata di felbamato.

Il valproato sembra dotato di effetti minimi sulla clearance di felbamato; tuttavia in uno studio si sono rilevate concentrazioni minime allo steady-state di felbamato circa del 50% più elevate di quelle ottenute con felbamato in monoterapia.

-Contraccettivi orali

Il Felbamato riduce del 42 % l'AUC del gestodene e del 13 % l'AUC dell'etinilestradiolo nelle donne trattate con un'associazione a basso dosaggio di contraccettivi orali.

L'efficacia e la tollerabilità di contraccettivi orali può essere alterata.

Il felbamato è sia un inibitore sia un leggero induttore del citocromo P-450 nell'uomo.

Pertanto, si possono prevedere interazioni con i farmaci metabolizzati da questi enzimi epatici.

E' stato dimostrato che il felbamato è un substrato per CYP3A4 e CYP2E1, ma l'inibizione di queste vie di metabolizzazione minori non fa prevedere conseguenze sulla farmacocinetica.

GABAPENTIN(Aclonium®, Apentin®, Neurontin®)

USI CLINICI

Utilizzato nelle epilessie generalizzate.

MECCANISMO D'AZIONE

È un composto analogo del GABA, ma nonostante questa analogia non sembra agire mimando l'azione del GABA, infatti, promuove il rilascio non vescicolare di GABA legandosi alla subunità $\alpha 2\delta$ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, ma non influenza le correnti del Ca^{2+} .

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

EFFETTI COLLATERALI

| Molto raro | Raro | Non comune | Comune | Molto comune |
|-------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|
| Trombocitopenia | Insufficienza renale acuta | Reazioni allergiche | Anomalie dentali | Infezioni virali |
| Allucinazioni | incontinenza | Ipcinesia | Infezioni | Sonnolenza |
| Distonia | Ginecomastia | Palpitazioni | Otite media | Capogiri |
| Reazioni da sospensione | Dolore al torace | Edema generalizzato | Leucopenia | Affaticamento |
| Tinnito | | Aumento AST, ALT e bilirubina | Anoressia | Febbre |
| pancreatite | | | Confusione | |
| Epatite | | | Ansia | |
| Ittero | | | Disartria | |
| Mioclono | | | Nistagmo | |
| alopecia | | | Convulsioni | |
| Coreoatetosi | | | Diplopia | |
| | | | Vertigini | |
| | | | Ipertensione | |
| | | | Diarrea | |
| | | | Tosse | |
| | | | Polmonite | |
| | | | Porpora | |
| | | | Mialgia | |
| | | | Impotenza | |
| | | | Edema | |

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il rischio di difetti della nascita aumenta di 2-3 volte nella prole di donne trattate con un medicinale antiepilettico. I difetti segnalati con maggiore frequenza sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Una terapia con diversi farmaci antiepilettici può essere associata ad un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e pertanto è importante avvalersi della monoterapia ogni qualvolta sia possibile. Non deve essere effettuata un'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica perchè ciò può causare la comparsa di attacchi epilettici che possono avere conseguenze gravi sia per la mamma che per il bambino. Raramente è stato osservato un ritardo nello sviluppo dei bambini nati da donne epilettiche. Non è possibile distinguere se il ritardo dello sviluppo sia causato da fattori genetici o sociali, dall'epilessia della madre o dal trattamento antiepilettico.

Gabapentin viene escreto nel latte materno. Poichè non si conoscono gli effetti sul bambino durante l'allattamento, è necessario prestare attenzione quando gabapentin viene somministrato alle donne durante l'allattamento. Gabapentin deve essere usato durante l'allattamento solo se i benefici superano chiaramente i rischi.

INTERAZIONI

-Antiacidi

La somministrazione concomitante di gabapentin e antiacidi contenenti alluminio e magnesio, riduce la biodisponibilità di gabapentin fino al 24%. Si raccomanda di assumere gabapentin al più presto due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

-Morfina

Una capsula a rilascio controllato di morfina da 60 mg è stata somministrata 2 ore prima di una capsula di gabapentin da 600 mg, l'AUC media di gabapentin è aumentata del 44% rispetto a quando gabapentin è stato somministrato senza morfina. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente osservati per eventuali segni di depressione del SNC, come sonnolenza, e la dose di gabapentin o di morfina deve essere ridotta in modo adeguato.

-Probenecid

L'escrezione renale di gabapentin non viene modificata dal probenecid.

TOPIRAMATO (Topamax®)

USI CLINICI

Si è dimostrato che questo farmaco è efficace in monoterapia contro le crisi parziali e le tonico-cloniche generalizzate

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce bloccando i canali del sodio voltaggio-dipendente e potenzia l'effetto inibitorio del GABA, inoltre, inibisce l'azione eccitatoria del kainato sui recettori AMPA. I dosaggi variano da 200 a 600 mg/die, di solito il trattamento comincia con una dose di 50 mg/die, dose che poi verrà aumentata lentamente fino a raggiungere quella ottimale.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento

EFFETTI COLLATERALI

Le reazioni avverse più frequenti sono: sonnolenza, vertigini, nervosismo, atassia, affaticamento, disturbi della parola, rallentamento psicomotorio, disturbi della vista, disturbi della memoria, confusione, parestesia, diplopia, anoressia, nistagmo, nausea, perdita di peso, disordini del linguaggio, difficoltà di concentrazione, depressione, dolori addominali, astenia e disturbi del comportamento. Effetti avversi meno frequenti sono: disgeusia, agitazione, disturbi cognitivi, labilità emotiva, problemi di coordinazione, discinesia, apatia, sintomi psicotici, comportamento aggressivo, leucopenia e nefrolitiasi. Sono stati riportati casi isolati di eventi tromboembolici: tuttavia non è stata accertata un'associazione causale con il farmaco. Nei bambini le reazioni avverse più sono: sonnolenza, anoressia, affaticamento, nervosismo, disturbi della personalità, difficoltà di concentrazione, reazioni aggressive, perdita di peso, discinesia, disturbi del comportamento, atassia, aumento della salivazione, nausea, disturbi della memoria, ipercinesia, vertigini, disturbi della parola e parestesia. Effetti avversi meno frequenti sono: labilità emotiva, agitazione, apatia, disturbi cognitivi, rallentamento psicomotorio, confusione, allucinazioni, depressione e leucopenia. Epilessia: monoterapia Da un punto di vista qualitativo, gli eventi avversi osservati negli studi clinici con Topiramato in monoterapia sono stati generalmente simili a quelli osservati negli studi con il farmaco somministrato come terapia aggiuntiva. Ad eccezione della parestesia e dell'affaticamento, questi eventi avversi sono stati riportati con un'incidenza simile o inferiore negli studi condotti con Topiramato in monoterapia.

In pazienti trattati con topiramato è stata riportata una sindrome rappresentata da miopia acuta associata a glaucoma secondario ad angolo chiuso. Raramente, durante l'utilizzo di topiramato è stata riportata oligoidrosi; la maggior parte delle segnalazioni riguardava bambini. Molto raramente, sono stati riportati ideazione suicidaria, tentativi di suicidio e suicidio. L'acidosi metabolica è stata segnalata come evento raro. Sono pervenute anche segnalazioni isolate di manifestazioni bollose a carico della cute e delle mucose (incluso eritema multiforme, pemfigo, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica). La maggior parte di queste segnalazioni si è verificata in pazienti che stavano assumendo altri medicinali associati a manifestazioni di questo tipo.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza. Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile. Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbero avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

Il topiramato dovrebbe essere usato in gravidanza solo se il possibile beneficio supera il potenziale rischio per il feto. Dall'esperienza post-marketing, sono stati riportati alcuni casi di ipospadia nei bambini di sesso maschile esposti durante la gravidanza a topiramato, anche in associazione con altri farmaci antiepilettici; tuttavia, non è stata definita una correlazione causale diretta con topiramato. Il topiramato è escreto nel latte di femmine di ratto in allattamento

Osservazioni limitate nelle pazienti suggeriscono un'estesa escrezione di topiramato nel latte. E', pertanto, necessario decidere se interrompere l'allattamento o sospendere la somministrazione del farmaco, tenendo in debita considerazione l'importanza del farmaco per la madre

INTERAZIONI

-Antiepilettici

L'associazione di topiramato con altri antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, primidone) non ha alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state di questi, con l'eccezione di alcuni pazienti nei quali l'aggiunta di topiramato alla fenitoina può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della fenitoina. Questo è probabilmente da attribuirsi alla inibizione di una isoforma polimorfa di un enzima specifico (CYP2C).

Di conseguenza, se un paziente in trattamento con fenitoina mostra segni clinici o sintomi di tossicità è necessario monitorare i livelli di fenitoina. La fenitoina e la carbamazepina riducono la concentrazione plasmatica di topiramato.

L'aggiunta o l'eliminazione della fenitoina o della carbamazepina alla terapia con topiramato possono rendere necessario un aggiustamento della posologia di quest'ultimo.

Questo deve essere fatto sulla base delle risposte cliniche.

-Contraccettivi orali

In uno studio di interazione farmacocinetica, condotto in volontarie sane che assumevano un contraccettivo orale contenente noretisterone/etinilestradiolo, il topiramato, somministrato in assenza di altri farmaci, non era associato ad alcun cambiamento statisticamente significativo della concentrazione plasmatica media (AUC) dei due componenti del contraccettivo.

In un altro studio di terapia aggiuntiva ad acido valproico, la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo diminuiva in misura statisticamente significativa (18%, 21% e 30%) con dosi di topiramato, rispettivamente, di 200, 400 e 800 mg/die. In entrambi gli studi,

Il significato clinico dei cambiamenti osservati non è noto. In pazienti che assumono contraccettivi orali durante il trattamento con topiramato deve essere considerata la possibilità di riduzione dell'efficacia contraccettiva e di aumento dello spotting.

Le pazienti che assumono contraccettivi a base di estrogeni devono essere invitate a comunicare al medico qualsiasi cambiamento delle loro modalità di sanguinamento. L'efficacia contraccettiva può risultare diminuita anche in assenza di spotting.

-Digossina

In uno studio a dose unica, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) della digossina si è ridotta del 12% per somministrazione contemporanea di topiramato. Quando Topamax viene aggiunto o tolto a pazienti in trattamento con digossina è opportuno seguire con molta attenzione il monitoraggio routinario della digossina sierica.

-Idroclorotiazide

La farmacocinetica allo steady-state di idroclorotiazide (25 mg ogni 24h) e di topiramato (96 mg ogni 12 h), quando somministrati singolarmente o associati ha indicato che la Cmax di topiramato è aumentata del 27% e l'AUC del 29% in caso di aggiunta di idroclorotiazide a topiramato.

Il significato clinico di questa interazione non è noto. L'aggiunta di idroclorotiazide a topiramato può richiedere un aggiustamento della dose di quest'ultimo.

-Metformina

Nella cosomministrazione di metformina e topiramato si è evidenziato che la Cmax media della metformina e la AUC 0-12h media aumentavano rispettivamente del 18% e del 25%. Il topiramato non ha effetto sul tmax della metformina. La clearance plasmatica del topiramato assunto per via orale sembra essere ridotta quando somministrato con metformina. Non si conosce l'entità della variazione nella clearance. L'aggiunta o l'eliminazione di Topamax in pazienti in terapia con metformina comportano la necessità di tenere il paziente sotto stretta osservazione, per controllare adeguatamente lo stato della malattia diabetica.

-Pioglitazone

uno studio di interazione tra farmaci condotto in volontari sani ha valutato la farmacocinetica allo steady-state di topiramato e pioglitazone, quando somministrati singolarmente o associati. In assenza di alterazioni della Cmax, è stata osservata una riduzione del 15% nell'AUC di pioglitazone, statisticamente non significativa. Inoltre, è stata notata una riduzione del 13% della Cmax e del 16% dell'AUC per l'idrossi- metabolita attivo, mentre per il chetometabolita attivo la riduzione è stata del 60% in entrambi i parametri.

In caso di somministrazione concomitante di topiramato e pioglitazone il paziente deve essere seguito attentamente, per un controllo adeguato della malattia diabetica

TIAGABINA(Gabitril®)

USI CLINICI

Trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria, non controllate in maniera soddisfacente da altri farmaci antiepilettici.

MECCANISMO D'AZIONE

Il farmaco va somministrato in aggiunta ad altri antiepilettici. Il farmaco deve essere usato soltanto in adulti e bambini di età superiore a 12 anni. Agisce per inibizione del GAT-1, trasportatore del GABA, riducendo la captazione del GABA da parte di neuroni e glia soprattutto nella zona dell'ippocampo e cerebrale anteriore. Viene ben assorbita dopo somministrazione orale, presenta un'emivita di 8 ore.

CONTROINDICAZIONI

LA TIAGABINA non deve essere usato in caso di: ipersensibilità nota alla tiagabina o ad uno dei suoi eccipienti, funzione epatica gravemente ridotta, non è generalmente raccomandato nell'epilessia generalizzata, in modo particolare nelle forme idiopatiche con assenze e sindrome di Lennox Gastaut o forme simili.

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi o moderati.

La maggior parte avvengono durante la fase iniziale e sono spesso transitori: vertigini, tremore, stato di male epilettico non-convulsivo, rallentamento del tracciato EEG associato ad una fase rapida di titolazione del dosaggio o ad un incremento della dose di tiagabina, difetti del campo visivo, sonnolenza, umore depresso, nervosismo non specifico, difficoltà di concentrazione, labilità emotiva, diarrea e senso di stanchezza.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gli studi sugli animali hanno rivelato una tossicità della tiagabina a dosi molto alte nel periodo peri- e post-natale. Come misura cautelativa è preferibile non usare tiagabina durante la gravidanza e l'allattamento.

INTERAZIONI

-Antiepilettici

Farmaci antiepilettici che inducono gli enzimi epatici (induttori del CYP 450), come fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e primidone, aumentano il metabolismo della tiagabina.

-Rifampicina

La rifampicina (induttore del CYP 450) aumenta il metabolismo della tiagabina. In caso di associazione con uno o più di questi farmaci (antiepilettici, rifampicina), la dose di tiagabina può essere modificata: aumento della dose giornaliera e/o somministrazioni più frequenti per raggiungere la risposta clinica.

ZONISAMIDE (Zonegran®)

USI CLINI

Zonegran è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento di pazienti adulti con crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria.

MECCANISMO D'AZIONE

È un derivato solfonamidico, agisce inibendo le correnti al Ca^{2+} di tipo T e prolunga lo stato di inattivazione dei canali del Na^+ voltaggio-dipendenti.

È completamente assorbita per via orale, presenta un'emivita molto lunga di circa 63 ore e viene metabolizzata a livello epatico dal CYP3A4.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità alla zonisamide, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ai sulfamidici.

EFFETTI COLLATERALI

| Molto raro | Non comune | Comune | Molto comune |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Leucocitosi | Polmonite | Ipersensibilità | Anoressia |
| Anemia aplastica | Infezioni del tratto urinario | Disturbo del linguaggio | Stato confusionale |
| Agranulocitosi | Ipokaliemia | Dimagrimento | Irritabilità |
| Leucopenia | Colelitiasi | Piressia | Agitazione |
| Linfoadenopatia | Disturbo psicotico | Doloria addominali | Depressione |
| Pancitopenia | Rabbia | Diarrea | Atassia |
| Trombocitopenia | Aggressività | Nausea | Diplopia |
| Acidosi metabolica | Convulsioni | Rash | Vertigini |
| Danno epatocellulare | Ideazione suicidaria | Disturbo dell'attenzione | Deficit della memoria |
| Insonnia | | | Sonnolenza |
| Dispnea | Vomito | | |
| Disturbo respiratorio | Colecistite | | |
| Pancreatite | Nefrolitiasi | | |
| Allucinazioni | Calcoli urinari | | |

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Zonisamide non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità, secondo il giudizio del medico, e solo se si ritiene che il potenziale beneficio giustifichi il rischio per il feto.

Il rischio di difetti alla nascita è aumentato di 2.3 volte nei figli di madri trattate con farmaci antiepilettici. I più frequentemente riportati sono labioschisi, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale. Una terapia multipla con farmaci antiepilettici può essere associata ad un rischio di malformazioni congenite maggiore rispetto alla monoterapia.

Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva.

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. La terapia antiepilettica non deve essere interrotta improvvisamente, in quanto ciò potrebbe portare a recidiva delle crisi, che potrebbe avere gravi conseguenze per la madre e per il bambino. La zonisamide è escreta nel latte umano; la concentrazione nel latte materno è simile a quella del plasma materno.

Occorre decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Zonisamide. A causa del lungo tempo di ritenzione della zonisamide nell'organismo, l'allattamento non deve essere ripreso fino a un mese dopo il completamento della terapia.

INTERAZIONI

La combinazione di zonisamide con altri medicinali che possono portare a urolitiasi può aumentare il rischio di sviluppare calcoli renali, pertanto la somministrazione concomitante di tali medicinali deve essere evitata.

La zonisamide viene metabolizzata in parte dal CYP3A4 (scissione riduttiva) e anche da N-acetil-transferasi e coniugazione con acido glucuronico; pertanto, le sostanze che possono indurre o inibire questi enzimi possono influire sulla farmacocinetica della zonisamide.

L'esposizione alla zonisamide è inferiore nei pazienti epilettici che ricevono agenti induttori del CYP3A4, quali fenitoina, carbamazepina e fenobarbital.

E' improbabile che questi effetti siano clinicamente significativi se Zonegran è aggiunto alla terapia esistente; tuttavia, possono verificarsi variazioni nelle concentrazioni di zonisamide se, in concomitanza, vengono sospesi o introdotti antiepilettici o altri medicinali induttori del CYP3A4, o se ne viene aggiustato il dosaggio; in tal caso potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di zonisamide.

-Rifampicina

La rifampicina è un potente induttore del CYP3A4.

Se è necessaria la co-somministrazione, il paziente deve essere posto sotto stretta osservazione e la dose di zonisamide e degli altri substrati del CYP3A4 aggiustata secondo necessità.

LEVETIRACETAM (Keppra®)

USI CLINICI

E' indicato quale terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione in pazienti con epilessia.

MECCANISMO D'AZIONE

Il meccanismo d'azione non è ancora chiaro, si sa che possiede un sito di legame specifico a livello cerebrale e modula allostericamente il recettore del GABA, canali del calcio ed alcuni canali del potassio.

Possiede un ottimo assorbimento orale ed un'emivita di 6-8 ore.

Il trattamento viene di solito iniziato con una dose di 500 mg/die di levetiracetam fino ad arrivare ad un massimo di 3g/die.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al levetiracetam o ad altri derivati pirrolidinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati: sonnolenza, astenia e capogiri.

Nell'analisi globale della sicurezza non si è evidenziata una chiara relazione dose-risposta ma l'incidenza e la gravità degli effetti indesiderati correlati al sistema nervoso centrale diminuiscono nel tempo.

Inoltre: astenia, disturbi del sistema nervoso, sonnolenza, amnesia, atassia, convulsioni, capogiri, cefalea, tremore, depressione, labilità emotiva, ostilità, insonnia, nervosismo, comportamento anomalo, aggressività, collera, ansia, confusione, allucinazioni, irritabilità, disturbi psicotici, diarrea, dispepsia, nausea, anoressia, vertigine, diplopia, lesioni accidentali, alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo, rash, leucopenia, neutropenia, pancytopenia e trombocitopenia.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Il levetiracetam non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non strettamente necessario.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare un aggravamento della malattia, nocivo per la madre e per il feto. Levetiracetam è escreto nel latte materno umano.

L'allattamento quindi non è raccomandato.

INTERAZIONI

La somministrazione concomitante di digossina, contraccettivi orali e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di levetiracetam. Non sono disponibili dati sull'influenza degli antiacidi sull'assorbimento di levetiracetam. Il grado di assorbimento di levetiracetam non è stato modificato dal cibo, ma la quota di assorbimento era lievemente ridotta. Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con alcol.

ANTIEPILETTICI CONTRO EPILESSIE GENERALIZZATE

ETOSUCCIMIDE (Zarontin®)

USI CLINICI

Viene utilizzato contro il piccolo male epilettico. È il farmaco di elezione nella cura delle assenze per sicurezza ed efficacia soprattutto considerando l'epatotossicità di tipo idiosincratice che l'acido valproico (alternativa terapeutica all'etosuccimide) può provocare.

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce attraverso la riduzione delle correnti dei canali al calcio di bassa soglia (tipo-T), inibisce la Na^+/K^+ ATPasi e la GABA aminotrasferasi. L'assorbimento delle preparazioni orali è massima, l'emivita è di circa 40 ore. Le dosi consigliate variano intorno a 750-1500 mg/die.

Esistono altre due succinimidi in commercio: la fensuccimide e la metsuccimide che sono state quasi completamente soppiantate dall'introduzione in commercio dell'etosuccimide, in quanto presentava minori effetti collaterali e maggiore efficacia. Sembrerebbe, però che la fensuccimide e la metsuccimide possiedano attività terapeutica minima sulle convulsioni e sulle epilessie parziali oltre a quella sulle assenze.

CONTROINDICAZIONI

L'etosuccimide è controindicato in soggetti con precedenti di ipersensibilità al farmaco o ad altre succinimidi.

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti indesiderati talora osservati in concomitanza alla somministrazione di etosuccimide comprendono più frequentemente disturbi gastrointestinali quali: anoressia, nausea e vomito, dolori addominali e diarrea; inoltre: leucopenia, agranulocitosi, anemia aplastica ed eosinofilia, sonnolenza, cefalea, vertigini, euforia, singhiozzo, irritabilità, astenia, atassia, difficoltà di concentrazione e aggressività; eruzioni cutanee eritematose ed orticarioidi, sindrome di Stevens-Johnson e lupus eritematoso sistemico ed infine miopia, ipertrofia gengivale, irsutismo.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Da non usare in gravidanza accertata o presunta.

Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico, quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni

congenite della monoterapia.

Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile.

Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

INTERAZIONI

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti collaterali da interazione.

ACIDO VALPROICO (Depakin®)

USI CLINICI

È un farmaco con forte attività anticonvulsivante, è molto efficace nelle assenze e, anche se in misura minore, sulle epilessie tonico cloniche, inoltre viene impiegato nella terapia dei disordini bipolari e nella profilassi dell'emicrania.

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce per azione sui canali al Na^+ e crea un aumento dei livelli di GABA nel cervello. Non è stata ancora ben determinata la ragione dell'aumento di GABA, ma sembrerebbe che il valproato faciliti la decarbossilasi dell'acido glutammico (GAD) enzima che sintetizza il GABA, inoltre, ha mostrato effetto inibitorio sul GAT-1 (trasportatore del GABA) e a concentrazioni molto alte inibisce la GABA-T nel cervello aumentando così i livelli di GABA (che non viene convertito ad aldeide succinica ma resta GABA).

Il valproato è ben assorbito dopo somministrazione orale, il cibo può rallentare l'assorbimento. Si lega alle proteine plasmatiche per il 90% per cui è sconsigliata la cosomministrazione con farmaci che lo spiazzano dalle proteine plasmatiche, l'emivita varia tra 9-18 ore.

Le dosi consigliate sono di 25-30 mg/kg/die ma per alcuni soggetti possono non essere sufficienti e si possono raggiungere 60 mg/kg o più.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo, epatite acuta, epatite cronica, anamnesi personale o familiare di grave epatopatia, soprattutto indotta da farmaci, porfiria epatica, emorragie in atto.

EFFETTI COLLATERALI

Patologie congenite, familiari e genetiche. Rischio teratogeno, disturbi epatobiliari: rari casi di danno epatico.

Disturbi gastrointestinali: nausea osservata pochi minuti dopo l'iniezione endovenosa e che scompare spontaneamente entro pochi minuti; dolori alla parte superiore dell'addome e diarrea che si verificano frequentemente in alcuni pazienti all'inizio del trattamento, ma che generalmente scompaiono dopo qualche giorno senza interrompere il trattamento.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione: casi molto rari di iponatriemia. Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH).

Disturbi neurologici: stati confusionali; pochi casi di stato stuporoso e letargia, che qualche volta hanno portato a coma transitorio (encefalopatia); erano casi isolati o associati ad un aumento dell'incidenza di attacchi epilettici durante la terapia e sono regrediti con l'interruzione del trattamento o con la diminuzione del dosaggio. Questi casi sono stati riportati principalmente durante la terapia combinata (in particolare con fenobarbital o topiramato) o dopo un brusco aumento delle dosi di valproato.

Rarissimi casi di demenza reversibile associata ad atrofia cerebrale reversibile sono stati riportati. È stato segnalato parkinsonismo isolato reversibile. Spesso sono stati riportati effetti indesiderati transitori e/o dose-dipendenti: fine tremore posturale e sonnolenza.

Può frequentemente presentarsi una moderata iperammoniemia isolata, senza alterazione dei test di funzionalità epatica e ciò non deve essere causa di interruzione del trattamento. Tuttavia in corso di monoterapia o di politerapia (fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina, topiramato) si può avere una sindrome acuta di encefalopatia iperammoniemica, con normale funzione epatica ed assenza di citolisi. La

sindrome encefalopatica iperammoniemica indotta dal valproato si manifesta in forma acuta ed è caratterizzata da perdita della coscienza, e segni neurologici focali e generali con incremento della frequenza degli attacchi epilettici. Può comparire dopo alcuni giorni o alcune settimane dall'inizio della terapia e regredisce con la sospensione del valproato. L'encefalopatia non è dose-correlata, e i cambiamenti dell'EEG sono caratterizzati da comparsa di onde lente e incremento delle scariche epilettiche.

Irritabilità (occasionalmente aggressività, iperattività e disturbi comportamentali).

Quando Depakin viene somministrato per via endovenosa possono verificarsi capogiri pochi minuti dopo l'iniezione. I capogiri scompaiono spontaneamente entro pochi minuti.

Disturbi ematologici e del sistema linfatico: comparsa frequente di trombocitopenia, rari casi di anemia, leucopenia o pancitopenia, ipoplasia dei globuli rossi. Insufficienza midollare inclusa aplasia midollare pura a carico dei globuli rossi. Agranulocitosi.

Disturbi cutanei e sottocutanei: rash. Molto raramente necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme. È stata spesso riportata alopecia transitoria e (o) dose-correlata.

Disturbi del sistema riproduttivo: amenorrea e dismenorrea.

Disturbi dell'udito: raramente è stata riportata sordità, sia reversibile che irreversibile.

Disturbi renali e urologici: ci sono state segnalazioni isolate di sindrome di Fanconi reversibile, ma il meccanismo di azione non è ancora chiaro. Sono stati segnalati casi molto rari di enuresi.

Disturbi del sistema immunologico: angioedema, sindrome da Rush da Farmaci con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS) reazioni allergiche.

Aumento di peso. Poiché l'aumento di peso costituisce un fattore di rischio per la sindrome dell'ovaio policistico e quindi deve venire attentamente monitorato.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Donne in età fertile

L'esperienza nel trattamento di madri epilettiche permette di descrivere i rischi dell'utilizzo di valproato durante la gravidanza.

Nei figli di madri epilettiche trattate con antiepilettici durante la gravidanza, il tasso globale di malformazioni risulta 2-3 volte superiore rispetto al tasso normale (circa 3%). È stato riportato un aumento del numero di bambini con malformazioni nel caso di terapie con più farmaci. Le malformazioni riscontrate più frequentemente sono cheiloschisi e malformazioni cardiovascolari.

Molto raramente sono stati riportati ritardi nello sviluppo di bambini nati da madri epilettiche. Non è possibile distinguere quanto dipenda da fattori genetici, sociali, ambientali, dal fatto che la madre sia epilettica o dai trattamenti antiepilettici.

Nonostante questi potenziali rischi, non si deve decidere l'interruzione improvvisa della terapia antiepilettica che può condurre ad un notevole aumento degli attacchi epilettici con serie conseguenze sia per la madre che per il feto.

Rischio associato a crisi epilettiche

Il valproato è l'antiepilettico di scelta in pazienti con alcuni tipi di epilessia come quella generalizzata con o senza miocloni o fotosensibilità. Per l'epilessia parziale il valproato dovrebbe essere usato solo in casi resistenti ad altri trattamenti.

L'assunzione di valproato in gravidanza, in particolare nei primi 3 mesi, può causare un aumento del rischio di malformazioni al nascituro.

Rispetto al trattamento con altri farmaci antiepilettici, nei figli nati da madri con epilessia e trattate con valproato i dati disponibili suggeriscono un aumento nell'incidenza di malformazioni minori o maggiori che comprendono difetti del tubo neurale, difetti craniofacciali, malformazioni agli arti, malformazioni cardiovascolari e anomalie multiple che coinvolgono diversi sistemi corporei (comprese ipospadia e dismorfia facciale). L'uso del valproato è associato con difetti del tubo neurale con incidenza dall'1% al 2%.

Alcuni dati suggeriscono un'associazione tra l'esposizione al valproato in utero e il rischio di ritardo nello sviluppo, in particolare del QI verbale, nei bambini nati da madri con epilessia e trattate con valproato. Il ritardo dello sviluppo è frequentemente associato a malformazioni e/o fisionomie dismorfiche. È comunque difficile stabilire la relazione causale con possibili fattori confondenti come QI materno o paterno basso, altri fattori genetici, sociali, ambientali e scarso controllo delle crisi epilettiche materne durante la gravidanza.

Sono stati segnalati disturbi dello spettro autistico in bambini esposti al valproato nell'utero.

Il valproato durante la gravidanza dovrebbe essere prescritto come monoterapia alla più bassa dose efficace, in dosi frazionate e se possibile in forme a rilascio prolungato.

Esiti anomali della gravidanza tendono ad essere associati con dosi giornaliere più alte e con elevate dosi per ogni somministrazione.

L'integrazione dietetica con acido folico prima della gravidanza, può ridurre l'incidenza dei difetti del tubo neurale nei neonati di donne ad alto rischio. Le pazienti dovrebbero prendere in considerazione di assumere 5 mg di acido folico al giorno quando pianificano una gravidanza.

Nelle donne che diventano gravide devono essere condotte indagini diagnostiche durante la gravidanza come ad esempio ecografie o altre tecniche appropriate.

Se dopo un'attenta valutazione dei rischi/benefici, si continua il trattamento con valproato durante la gravidanza, si raccomanda di ricorrere alla monoterapia alla dose giornaliera minima efficace. È preferibile la somministrazione in diverse dosi durante la giornata. L'uso di una formulazione a rilascio prolungato può essere preferibile a ogni altra forma di trattamento.

Il ricorso ad un supplemento di folato deve iniziare prima della gravidanza e a idonei dosaggi (5 mg/die) che possono minimizzare il rischio di malformazioni a livello di tubo neurale.

Durante la gravidanza il trattamento antiepilettico con valproato non deve essere interrotto senza aver rivalutato il rischio/beneficio.

Deve essere istituito un monitoraggio specialistico prenatale per rilevare l'eventuale presenza di anomalie nella chiusura del tubo neurale o di un'altra malformazione.

Sono stati riportati casi molto rari di sindrome emorragica in neonati le cui madri hanno assunto valproato durante la gravidanza.

Questa sindrome emorragica è correlata alla ipofibrinogenemia. Sono stati riportati anche casi di afibrinogenemia che possono essere fatali. Questi casi di ipofibrinogenemia sono probabilmente associati ad una diminuzione dei fattori della coagulazione.

Tuttavia questa sindrome deve essere distinta da quella legata alla diminuzione dei fattori vitamina K dipendenti indotta dal fenobarbital e dagli induttori enzimatici.

Pertanto nei neonati devono essere controllati: conta piastrinica, livello plasmatico del fibrinogeno, test di coagulazione e fattori della coagulazione.

Il valproato è escreto nel latte materno. L'uso di valproato da parte della madre può causare effetti indesiderati nel lattante; pertanto è necessario decidere se interrompere l'allattamento o il trattamento con il medicinale, tenendo in considerazione l'importanza del farmaco per la madre.

INTERAZIONI

-Neurolettici

-Anti-MAO

-Antidepressivi

-Benzodiazepine.

Il valproato può potenziare l'effetto di altri farmaci psicotropi come i neurolettici, gli anti-MAO e gli antidepressivi e le benzodiazepine quindi si consiglia di eseguire un monitoraggio clinico e, quando necessario, un aggiustamento del dosaggio.

-Antiepilettici

Gli antiepilettici con effetto di induzione enzimatica (in particolare fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) diminuiscono le concentrazioni sieriche del valproato. Nel caso di terapia combinata i dosaggi vanno aggiustati in base ai livelli ematici.

-Carbamazepina

È stata riportata tossicità a livello clinico in caso di somministrazione contemporanea di valproato e carbamazepina poiché il valproato può potenziare la tossicità della carbamazepina. È quindi raccomandato un monitoraggio clinico soprattutto all'inizio del trattamento con l'associazione dei due farmaci, con un aggiustamento della posologia, se necessario.

-Carbapenem

(panipenem, meropenem, imipenem...): si è osservata una diminuzione dei livelli ematici di acido valproico, talvolta associata a convulsioni. Se si devono somministrare questi antibiotici si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli ematici di acido valproico.

-Cimetidina

I livelli sierici di valproato possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di cimetidina.

-Eritromicina

I livelli sierici di valproato possono aumentare (per effetto di un metabolismo epatico ridotto) in caso di uso concomitante di eritromicina.

-Etosuccimide

Il valproato può causare aumento delle concentrazioni plasmatiche della etosuccimide.

-Fenitoina

Inizialmente il valproato diminuisce la concentrazione plasmatica totale della fenitoina aumentandone però la frazione libera, con possibili sintomi di sovradosaggio (l'acido valproico sposta la fenitoina dai suoi siti di legame proteico e rallenta il suo catabolismo epatico).

Si raccomanda pertanto il monitoraggio clinico; in caso di dosaggio plasmatico della fenitoina si deve tenere in considerazione soprattutto la frazione libera.

Successivamente, in seguito a trattamento cronico, le concentrazioni di fenitoina tornano ai valori iniziali pre-valproato.

-Fenobarbital

Poiché il valproato aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenobarbital (per inibizione del catabolismo epatico) può verificarsi sedazione soprattutto nei bambini. Si raccomanda quindi un monitoraggio clinico per i primi 15 giorni del trattamento combinato, con immediata riduzione delle dosi di fenobarbital in caso di sedazione, e controllo eventuale dei livelli plasmatici di fenobarbital.

-Lamotrigina

Il rischio di rash può essere aumentato dalla somministrazione contemporanea di lamotrigina e acido valproico, quando lamotrigina è aggiunta all'acido valproico.

Il valproato può ridurre il metabolismo della lamotrigina, e aumentare la sua emivita media, quindi quando necessario è opportuno diminuire il dosaggio di quest'ultima.

-Meflochina

La meflochina aumenta il metabolismo dell'acido valproico ed ha effetto convulsivante; quindi nei casi di terapia combinata possono verificarsi attacchi epilettici.

-Primidone

Il valproato aumenta i livelli plasmatici di primidone con potenziamento dei suoi effetti indesiderati (sedazione); questa interazione cessa con il trattamento a lungo termine. Si raccomanda il monitoraggio clinico specialmente all'inizio della terapia combinata con un aggiustamento del dosaggio del primidone quando necessario.

-Rifampicina

La rifampicina può diminuire i livelli plasmatici del valproato portando all'interruzione dell'effetto terapeutico. Quindi può essere necessario, in caso di co-somministrazione con rifampicina, un aggiustamento del dosaggio del valproato.

-Topiramato

La somministrazione concomitante di valproato e topiramato è stata associata all'insorgenza di encefalopatia e/o iperammoniemia. I pazienti trattati con questi due farmaci devono essere monitorati con particolare attenzione per segni e sintomi di encefalopatia iperammoniemica.

-Zidovudina

Il valproato può aumentare la concentrazione plasmatica di zidovudina con il conseguente aumento di rischi di tossicità di quest'ultima.

In caso di uso concomitante di valproato e di sostanze che si legano altamente alle proteine (acido acetilsalicilico), i livelli sierici liberi di valproato possono aumentare.

Un attento monitoraggio del tempo di protrombina deve essere effettuato in caso di uso concomitante di fattori anticoagulanti vitamina K dipendenti.

Il valproato generalmente non ha un effetto di induzione enzimatica; di conseguenza non riduce l'efficacia degli estroprogestinici in caso di contraccezione ormonale.

OSSAZOLIDINDIONI

DIMETADIONE

PARAMETADIONE(Paradione®)

TRIMETADIONE

USI CLINICI

Il trimetadione è stato il farmaco più utilizzato contro le assenze fino all'immissione in commercio dell'etosuccimide. L'utilizzo degli ossazolidindioni: dimetadione, trimetadione e parametadione è oggi limitato.

MECCANISMO D'AZIONE

Agiscono (dopo attivazione del metabolita attivo: dimetadione) riducendo le correnti talamiche di calcio di tipo T. Sono ben assorbiti dopo somministrazione orale e presentano un'emivita molto lunga, circa 240 ore.

Il dosaggio medio è stabilito intorno ai 30 mg/kg/die.

CONTROINDICAZIONI

Possono causare sedazione, disturbi visivi ed acidosi metabolica.

BIBLIOGRAFIA

Dreifuss FE et al.(1987): Valproic acid hepatic fatalities: A retrospective review.
Neurology 1987;37:379-385.

Evans RJ, et al.(1995): Fatal acute pancreatitis caused by valproic acid.
Am J Forens Med Pathol 1995;16:62-65.

Glauser TA et al(2010). Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy
N Eng J Med 2010; 362: 790-9.

Grauso-Eby NL, et al.(2003): Acute pancreatitis in children from valproic acid: Case series and review.
Pediatr Neurol 2003;28:145-148.

Kaneko S ed al.(1992). Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs.
Neurology 1992;42:68-74.

Kaneko S.(2000). Epilepsy, pregnancy, and the child.
Epilepsia 2000;41:8-13

Katzung.(2006) Farmacologia generale e clinica.
PICCIN, Padova, 2006.

Moreiras PM, et al.(1999): On the toxicity of valproic acid.
Clin Nephrol 1999;51:187-189.

Pazzaglia P.(1998), Clinica neurologica,
Società Editrice Esculapio

Russel AJC ed al.(1996) The care of pregnant women with epilepsy-a survey of obstetricians in Scotland.
Seizure 1996;5:271-77.

Segnalazioni bollettino d'informazione sui farmaci AIFA.