

SEZIONE II

FARMACI ANTIEPILETTICI e INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Gravità: classifica l'effetto in 3 livelli di gravità

- . *Importante:* potenzialmente pericolosa per la vita del paziente o che può causare danni permanenti
- . *Moderata:* che richiede un intervento medico (es. terapie aggiuntive, ospedalizzazione o prolungamento dell'ospedalizzazione)
- . *Minore:* le cui conseguenze sono irrilevanti o poco incisive sull'esito della terapia e per la quale in genere non viene richiesta alcuna terapia aggiuntiva

Effetto: descrive la conseguenza clinica o farmacologica della interazione

Livello di significatività

In base alla gravità della reazione determinata dalla interazione ed alla documentazione a supporto della stessa è stato determinato un livello di significatività come segue:

Grado 1: reazione di gravità maggiore con documentazione eccellente o buona

Grado 2: reazione di gravità moderata con documentazione eccellente o buona

Grado 3: reazione di gravità minore con documentazione eccellente o buona

Grado 4: reazione di gravità maggiore o moderata con documentazione discreta

Grado 5: reazione di gravità minore con documentazione discreta o reazione di qualunque severità, ma con documentazione scarsa

Tabelle tratte da

Manuale delle interazioni dei farmaci antiepilettici

Paola Cutroneo, Maria Passaniti, Giovanni Polimeni, Alessandra Russo e Achille P. Caputi
Dipartimento Clinico e Sperimentale di Medicina e Farmacologia dell'Università di Messina

		Gravità	Livello significatività	Effetto	Insorgenza	Cosa fare
AC. VALPROICO	Aspirina	Moderata	2	Aumento di V	Ritardata	Monitorare V
	Claritromicina	Moderata	5	Aumento di V	Ritardata	Monitorare V
	Lamotrigina	Importante	1	< metabolismo L	Ritardata	Ridurre dose L
	Lorazepam	Moderata	2	< metabolismo L	Immediata	Ridurre della metà dose L
	Risperidone	Minore	3	Ignoto	Variabile	Modificare dose R
CARBAMAZEPINA	Acetilcisteina	Moderata	2	> clearance C	Ritardata	Monitorare C
	Alprazolam	Moderata	2	> metabolismo A	Ritardata	Monitorare risposta di A
	Azitromicina	Minore	5	Ignoto	Ignoto	Monitorare CBZ
	Betametasona	Moderata	5	Diminuito effetto di B	Ritardata	Controllo efficacia di B
	Claritromicina	Moderata	2	< metabolismo CBZ	Ritardata	Ridurre dose di CBZ
	Diltiazem	Moderata	2	< metabolismo CBZ	Ritardata	Monitorare livelli di CBZ
	Etinilestradiolo Etonogestrel Levonorgestrel	Moderata	2	Diminuzione della concentrazione plasmatica dell'estrogeno e della sua efficacia	Ritardata	Potrebbe essere necessario l'utilizzo di metodi contraccettivi alternativi
	Fentanil	Moderata	2	Induzione del metabolismo di Fentanil mediato dal CY P450	Ritardata	Potrebbe essere necessario un aggiustamento delle dosi
	Fluoxetina Fluoxamina	Moderata	2	Tossicità da CBZ (atassia, diplopia, cefalea, vomito, apnea, convulsioni, coma)	Ritardata	Qualora si verificasse un aumento dei livelli di CBZ monitorare i pazienti. I livelli di CBZ dovrebbero essere valutati entro due o tre giorni dall'aumento o diminuzione della fluoxetina, con indicativo aggiustamento posologico Trattamento/precauzioni/avvertenze
	Idroclorotiazide	Moderata	2	Additivo ipo-Na	Ritardata	Monitorare elettroliti
	Omeprazolo	Moderata	2	Inibizione metabolismo CBZ	Ritardata	Monitorare i pazienti per la comparsa di segni di tossicità da CBZ (atassia, nistagmo, diplopia, cefalea, vomito, apnea, convulsioni)
	Paracetamolo	Moderata	2	Aumentato catabolismo PA con conseguenti elevati livelli di metaboliti epatotossici	Ritardata	
	Sertralina	Moderata	2	Aumento del rischio di tossicità da CBZ (atassia, nistagmo, diplopia, cefalea, vomito, apnea, convulsioni, coma)	Ritardata	Misurare la concentrazione serica di CBZ per 2-3 settimane quando si aggiunge o sospende la sertralina, aggiustando il dosaggio come necessario
	Statine (simva)	Moderata	2	Induzione da parte di CBZ di metabolismo di primo passaggio della simvastatina mediato dal citocromo P4503A4	Ritardata	Eventuale adattare dose di statina
	Ticlopidina	Moderata	2	> rischio di tossicità da CBZ (atassia, nistagmo, diplopia, cefalea, vomito, apnea, convulsioni, coma)	Ritardata	Può essere utile dosare i livelli plasmatici di CBZ se si sospetta tossicità e può essere necessaria una riduzione del dosaggio. Può essere necessario aumentare la dose di CBZ quando la Ticlopidina viene sospesa
	Tramadol	Importante	2	Induzione da parte della CBZ del metabolismo del Tramadol mediato dal CYP3A4	Non nota	Associazione sconsigliata: CBZ può ridurre l'efficacia di Tramadol e il Tramadol può aumentare il rischio di crisi
Trazodone	Moderata	2	Induzione metabolismo di T mediato da CYP3A4	Ritardata	Aggiustare dose di TR	
Warfarin	Moderata	2	> metabolismo W	Ritardata	Quando CBZ viene aggiunta o sospesa, intensificare il monitoraggio dell'INR	

		Gravità	Livello significatività	Effetto	Insorgenza	Cosa fare
FENITOINA	Aciclovir	Moderata	2	Aumento del tempo di transito gastrointestinale o alterazione del pH dei fluidi gastrointestinali	Ritardata	Monitorare i pazienti a causa della riduzione dei livelli plasmatici degli antiepilettici.
	ASA	Minore	5	Spiazzamento dai siti di legame alle proteine	Ritardata	Con basse dosi di ASA, non è necessario un particolare monitoraggio
	Atorvastatina	Minore	3	Induzione del metabolismo di Atorvastatina mediato dal citocromo P450 3A4. Perdita efficacia di A	Ritardata	Controllare assetto lipidico
	Ciprofloxacina	Moderata	5	Non noto	Ritardata	I livelli serici di F dovrebbero essere peraltro valutati due gg dopo l'inizio di CI. Occasionalmente potrebbe essere richiesto un adattamento posologico di Fenitoina
	Clarithromicina	Moderata	2	Diminuzione del metabolismo della Fenitoina mediato dal CY P450	Ritardata	monitoraggio della concentrazione plasmatica
	Clopidogrel	Moderata	2	Inibizione del metabolismo della Fenitoina mediato dal CYP450 2C9 da parte di Clo	Ritardata	Monitorare l'insorgenza di tossicità da Fenitoina. I pazienti devono segnalare immediatamente la comparsa di segni e sintomi di tossicità (atassia, iperreflessia, nistagmo, tremore)
	Desametasone	Moderata	2	Induzione del metabolismo epatico dei corticosteroidi da parte della Fenitoina; aumento della glucuronidazione di Des	Ritardata	Può essere necessario un aumento del dosaggio dello steroide da 2 a 4 volte maggiore della norma. Monitoraggio plasmatico della Fenitoina da effettuare periodicamente
	Estrogeni (levonorgestrel norelgestromina etonogestrel)	Moderata	2	Riduzione dell'efficacia contraccettiva a causa degli anticonvulsivanti induttori enzimatici; è stata inoltre riportata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche della Fenitoina per >metabolismo E	Ritardata	In caso di uso combinato di anticonvulsivanti induttori enzimatici con farmaci contraccettivi, è raccomandabile l'uso delle formulazioni di estrogeni a basso dosaggio. È consigliabile monitorare la paziente per eventuali perdite di sangue. Se queste si verificano, si può aumentare il dosaggio. Le donne in terapia cronica con fenitoina dovrebbero comunque adottare altri metodi contraccettivi
	Ibuprofene	Moderata	2	Probabile inibizione del metabolismo ossidativo di Fenitoina mediato dal citocromo P 450	Ritardata	Monitorare i livelli serici di Fenitoina in seguito all'aggiunta di Ibuprofene e prima della sua sospensione. Porre attenzione ai sintomi di tossicità da Fenitoina

		Gravità	Livello significatività	Effetto	Insorgenza	Cosa fare
FENITOINA	Metilprednisolone	Moderata	2	Induzione del metabolismo epatico dei corticosteroidi da parte della Fenitoina; tale effetto è particolarmente pronunciato per desametasone, fludrocortisone, metilprednisolone, prednisone, ma potrebbe verificarsi anche con altri corticosteroidi	Ritardata	L'associazione con Fenitoina può rendere necessario un aumento del dosaggio dello steroide da 2 a 4 volte maggiore della norma
	Omeprazolo	Moderata	2	Non noto	Ritardata	Monitorare la tossicità da Fenitoina; misurare i livelli serici di Fenitoina, in particolare quando la dose di omeprazolo è > 20 mg/die. Aggiustare la dose di Fenitoina secondo necessità
	Paracetamolo	Moderata	2	Induzione del metabolismo epatico via citocromo P450 3A4 del paracetamolo da parte della Fenitoina con maggiore formazione di metaboliti tossici	Ritardata	I pazienti che sono in terapia con Fenitoina dovrebbero evitare l'uso cronico di paracetamolo e/o dosaggi elevati di questo farmaco. Monitorare i pazienti per sintomi di epatotossicità
	Paroxetina	Moderata	2	Induzione del metabolismo epatico via di Fenitoina e Paroxetina	Ritardata	Monitorare il paziente per una eventuale ridotta efficacia di entrambi i farmaci. Aggiustare la dose secondo la risposta clinica
	Sertralina	Moderata	2	Inibizione del metabolismo della Fenitoina mediato dal citocromo P450	Ritardata	Cautela quando Fenitoina e Sertralina devono essere co-somministrate. Le concentrazioni seriche di Fenitoina devono essere monitorate entro 1 settimana dall'inizio della terapia con Sertralina o dal cambiamento della dose di Sertralina. Monitorare i segni e sintomi di tossicità da Fenitoina (atassia, iperreflessia, nistagmo, tremore). Può essere necessario aggiustare la dose di Fenitoina
	Verapamil	Moderata	2	Induzione del metabolismo epatico del calcio-antagonista (effetto finora evidenziato con AE che agiscono da induttori enzimatici, come fenitoina, carbamazepina e fenobarbital)	Ritardata	Monitorare per eventuali segni o sintomi di ipertensione o di angina o di deficit neurologici che potrebbero essere dovuti ad un inadeguato o ridotto effetto di blocco dei canali del calcio. In tali casi, può rendersi necessario un aumento del dosaggio del calcio-antagonista. Potrebbero verificarsi alterazioni dei livelli plasmatici di Fenitoina. Utilizzare, se possibile, classi farmacologiche alternative ai calcio antagonisti (es. ACE-inibitori)
	Warfarin	Moderata	5	Spiazzamento di Warfarin dai siti di legame con le proteine, > metabolismo di Warfarin	Ritardata	Nei pazienti in terapia con Warfarin, bisogna monitorare strettamente l'INR durante le 2-3 settimane successive all'aggiunta o all'interruzione della terapia con Fenitoina

		Gravità	Livello significatività	Effetto	Insorgenza	Cosa fare
FENITOINA	Sertralina	Moderata	2	Inibizione del metabolismo della Fenitoina mediato dal citocromo P450.	Ritardata	Cautela quando Fenitoina e sertralina devono essere co-somministrate. Le concentrazioni seriche di Fenitoina devono essere monitorate entro 1 settimana dall'inizio della terapia con Sertralina o dal cambiamento della dose di sertralina. Monitorare i segni e sintomi di tossicità da Fenitoina (atassia, iperreflessia, nistagmo, tremore). Può essere necessario aggiustare la dose di Fenitoina
	Verapamil	Moderata	2	Induzione del metabolismo epatico del calcio-antagonista (effetto finora evidenziato con AE che agiscono da induttori enzimatici, come Fenitoina, CBZ, Fenobarbital)	Ritardata	Monitorare per eventuali segni o sintomi di ipertensione o di angina o di deficit neurologici che potrebbero essere dovuti ad un inadeguato o ridotto effetto di blocco dei canali del calcio. In tali casi, può rendersi necessario un aumento del dosaggio del calcio-antagonista. Potrebbero verificarsi alterazioni dei livelli plasmatici di Fenitoina. Utilizzare, se possibile, classi farmacologiche alternative ai calcio antagonisti (es. ACE-inibitori)
	Warfarin	Moderata	5	Spiazzamento del warfarin dai siti di legame con le proteine, > metabolismo del Warfarin	Ritardata	Nei pazienti in terapia con Warfarin, bisogna monitorare strettamente l'INR durante le 2-3 settimane successive all'aggiunta o all'interruzione della terapia con Fenitoina

FENOBARBITAL	Betametazone	Moderata	2	Induzione del metabolismo epatico dei CS	Ritardata	Controllare efficacia dei CS
	Codeina	Moderata	1	Depressione SNC	Non nota	Monitorare per eventuali segni e sintomi di depressione respiratoria. Può rendersi necessaria la riduzione del dosaggio di uno o di entrambi i farmaci
	Etinilestradiolo (Contraccettivi orali)	Moderata	2	>metabolismo degli steroidi ad attività contraccettiva. L'Acido Valproico e le BDZ, a differenza degli antiepilettici con attività di induzione enzimatica (Fenitoina, CBZ e Fenobarbital) non sono stati associati e gravidanze indesiderate in donne che utilizzavano contemporaneamente contraccettivi orali	Ritardata	Monitorare la paziente per eventuali perdite di sangue. Se queste si verificano, durante il resto del ciclo è consigliabile associare un contraccettivo di barriera alla normale terapia contraccettiva. Al successivo ciclo, è possibile iniziare con una formulazione a concentrazioni moderate di estrogeni. Se si vuole evitare a tutti i costi una gravidanza, è possibile usare la formulazione a concentrazioni moderate di estrogeni fin dall'inizio o in alternativa cambiare metodo contraccettivo
	Fentanil (oppioidi)	Maggiore	2	Effetto additivo su depressione respiratoria	Ritardata	Può essere necessario un aggiustamento delle dosi
	Topiramato	Moderata	2	Non noto	Ritardata	In caso di aggiunta o sospensione di farmaci antiepilettici dotati di attività di induzione enzimatica in pazienti in terapia con Topiramato, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio di quest'ultimo
	Warfarin	Moderata	1	Aumentato metabolismo W	Ritardata	L'associazione dei due farmaci dovrebbe essere sempre evitata, quando possibile. Monitorare frequentemente INR; controlli periodici durante l'intero periodo di terapia concomitante con i due farmaci. Se necessario aggiustare la dose di Warfarin

		Gravità	Livello significatività	Effetto	Insorgenza	Cosa fare
GABAPENTIN	Antiacidi a base di alluminio (alluminio carbonato, alluminio idrossido, alluminio fosfato, diidrossiallum aminoacetato, diidrossiallum carbonato)	Moderata	2	Riduzione della biodisponibilità di Gabapentin del 20% se l'uso con antiacidi è ravvicinato e del 5% se avviene ad almeno 2 ore di distanza (effetto dimostrato per la specialità farmaceutica Maalox(R))	Rapida	Avvertire il paziente di evitare l'uso di antiacidi per almeno 2 ore dopo l'assunzione di Gabapentin
	Morfina	Moderata	5	Effetto additivo di depressione SNC	Non definita	Porre attenzione all'insorgenza di segni di depressione
LAMOTRIGINA	Contraccettivi orali (desogetrel, drospirenone, levonorgestrel, norelgestromina etinil estradiolo, estradiolo, etonogestrel, gestodene)	Moderata	2	Alterazione della concentrazione plasmatica di Lamotrigina con riduzione della sua efficacia terapeutica	Ritardata	Monitoraggio clinico ed eventuale adattamento della posologia di Lamotrigina al momento dell'assunzione di un contraccettivo orale o di un progestinico e dopo la sua sospensione
	Escitalopram	Moderata	2	Inibizione additiva dei canali del calcio voltaggio-dipendenti; oppure effetti additivi o sinergici sul recettore serotoninergico 5-HT1A.	Ritardata	Monitoraggio dei segni e sintomi di miocloni
	Paracetamolo	Minore	5	Riduzione della concentrazione serica di Lamotrigina, con ridotta efficacia terapeutica del farmaco	Ritardata	È improbabile che somministrazioni occasionali di Paracetamolo possano influire sulle concentrazioni plasmatiche di Lamotrigina. Per la somministrazione cronica, osservare la risposta clinica dei pazienti al farmaco; potrebbe essere necessario adattare la posologia di Lamotrigina
LEVETIRACETAM	Estradiolo	Moderata	2	Poteniale induzione del metabolismo di Oxcarbazepina mediato dal citocromo P450.	Ritardata	Monitorare i pazienti e valutare la risposta clinica all'Oxcarbazepina
	Simvastatina	Moderata	2	Induzione del metabolismo di Simvastatina mediato dal CYP 3 A 4	Ritardata	Monitorare i livelli del colesterolo nei pazienti che assumono i due farmaci contemporaneamente. Se necessario ridurre il dosaggio di Simvastatina.
	Verapamil	Moderata	1	Diminuzione dei livelli plasmatici del metabolita attivo 10 monoidrossi di Oxcarbazepina e potenziale perdita di effetto anti convulsivante	Ritardata	Monitorare la risposta clinica all'Oxcarbazepina

		Gravità	Livello significatività	Effetto	Insorgenza	Cosa fare
PRIMIDONE	Etinilestradiolo (Contraccettivi orali)	Moderata	2	Aumentato metabolismo degli steroidi ad attività contraccettiva. Acido Valproico e BDZ, a differenza degli antiepilettici con attività di induzione enzimatica (Fenitoina, CBZ e Fenobarbital), non sono stati associati a gravidanze indesiderate in donne che utilizzavano contemporaneamente contraccettivi orali	Ritardata	Monitorare la paziente per eventuali perdite di sangue. Se queste si verificano, durante il resto del ciclo è consigliabile associare un contraccettivo di barriera alla normale terapia contraccettiva. Al successivo ciclo, è possibile iniziare con una formulazione a concentrazioni moderate di estrogeni. Se si vuole evitare a tutti i costi una gravidanza, è possibile usare la formulazione a concentrazioni moderate di estrogeni fin dall'inizio o in alternativa cambiare metodo contraccettivo
TOPIRAMATO	Contraccettivi orali (desogestrel, drospirenone, levonorgestrel, norelgestromina etinil estradiolo, estradiolo, etonogestrel, gestodene)	Moderata	2	Aumento del metabolismo dei contraccettivi, probabilmente a causa di un debole effetto induttore da parte di Topiramato sul citocromoP450	Ritardata	Avvisare le pazienti di utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale durante la co-somministrazione di Topiramato e contraccettivi orali, sia estro-progestinici che esclusivamente progestinici