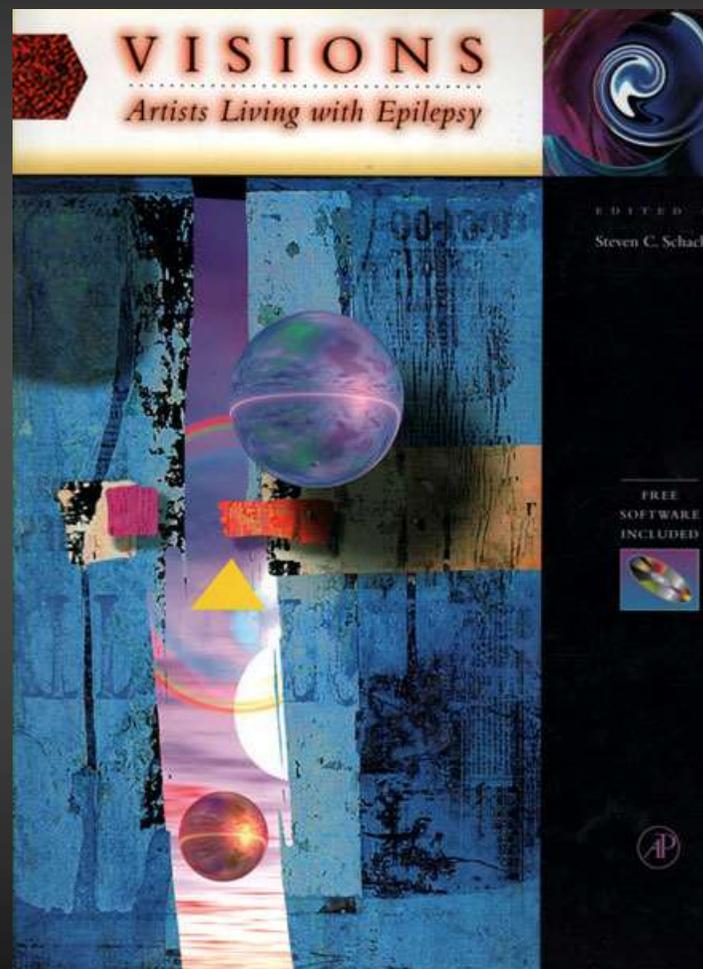


# Farmaci antiepilettici



Steven C. Schachter, 2003

# EPILESSIA

**Disturbi del SNC caratterizzati da episodi ricorrenti, subitanei e transitori (crisi o accessi) di fenomeni anormali di natura motoria (convulsioni), sensoriale, vegetativa o psichica.**

Gli accessi epilettici sono associati a scariche anormali di ampiezza eccessiva (EEG), e sono spesso associati a perdita di coscienza.

Si stima che le epilessie affliggano circa l'1% della popolazione a livello mondiale.

# DEFINITION (ILAE 2005)

An **epileptic seizure** is a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain.

**Epilepsy** is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures, and by the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. The definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure.

# DEFINITION (ILAE 2014)

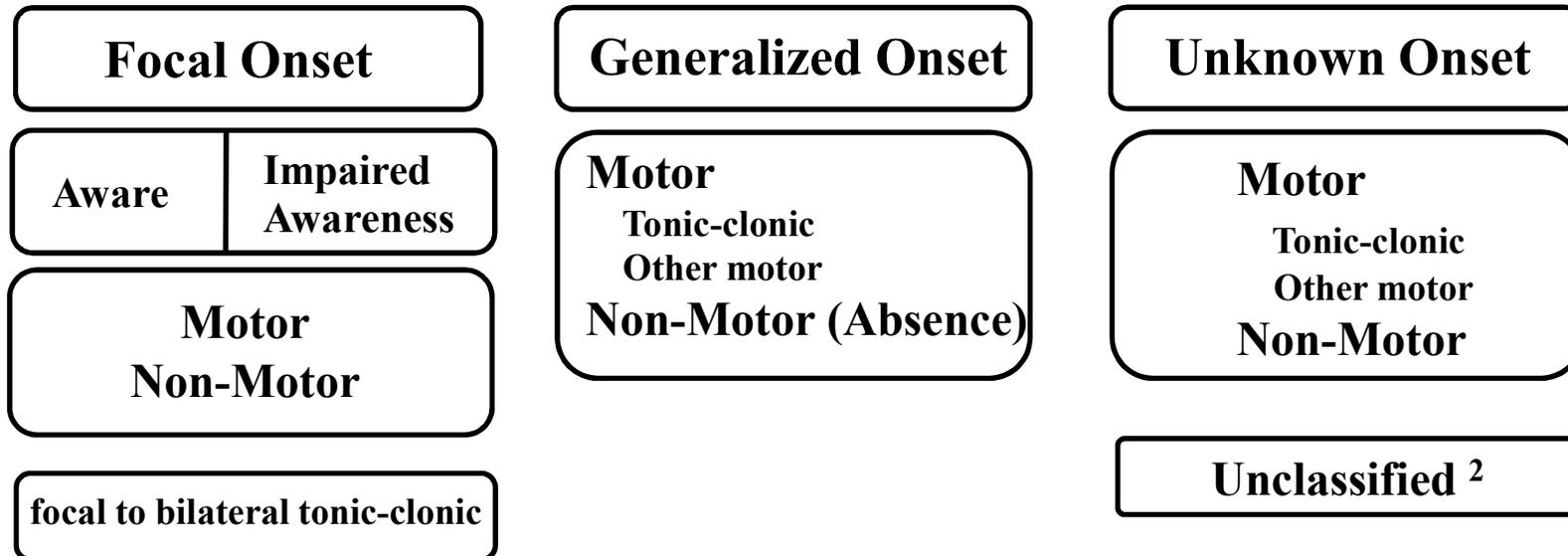
**Epilepsy** is a disease of the brain defined by any of the following conditions:

1. At least two unprovoked seizures occurring more than 24 hours apart.
2. One unprovoked seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk after two unprovoked seizures (approximately 75% or more).
3. At least two seizures in a setting of reflex epilepsy.

Epilepsy is considered to be **no longer present** for individuals who had an age-dependent epilepsy syndrome but are now past the applicable age or those who have remained seizure-free for at least 10 years off anti-seizure medicines, provided that there are no known risk factors associated with a high probability (>75%) of future seizures.

## II SINTOMO: le crisi epilettiche

### ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version <sup>1</sup>

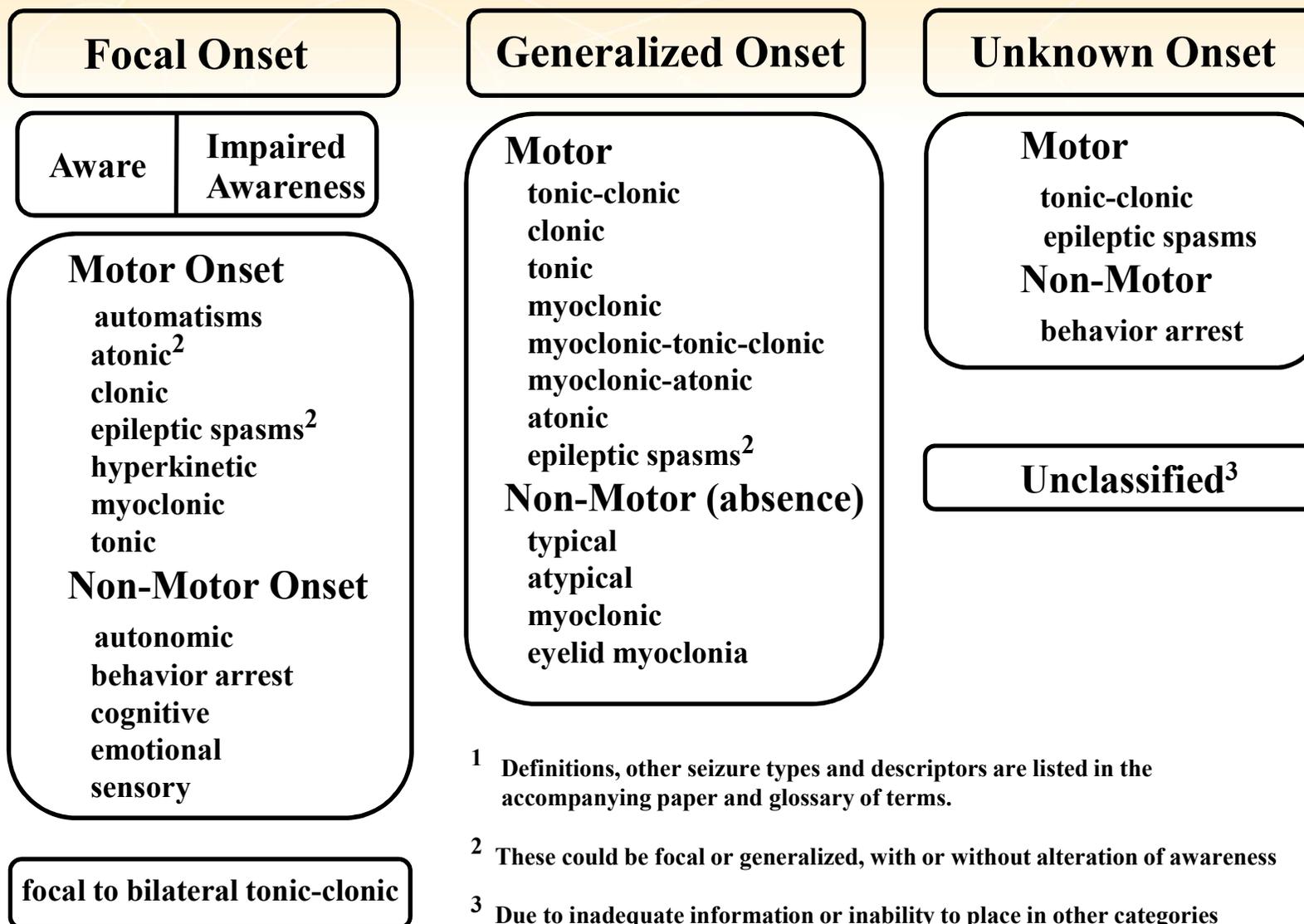


<sup>1</sup> Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper & glossary of terms

<sup>2</sup> Due to inadequate information or inability to place in other categories

From Fisher et al. *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. *Epilepsia* doi: 10.1111/epi.13671

# ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper and glossary of terms.

<sup>2</sup> These could be focal or generalized, with or without alteration of awareness

<sup>3</sup> Due to inadequate information or inability to place in other categories

# II SINTOMO: le crisi epilettiche

SEIZURE TYPE	FEATURES	CONVENTIONAL ANTI-SEIZURE DRUGS	RECENTLY DEVELOPED ANTI-SEIZURE DRUGS
<b>Partial Seizures</b>			
Simple partial	Diverse manifestations determined by the region of cortex activated by the seizure (e.g., if motor cortex representing left thumb, clonic jerking of left thumb results; if somatosensory cortex representing left thumb, paresthesia of left thumb results), lasting approximating 20-60 seconds. <i>Key feature is preservation of consciousness.</i>	Carbamazepine, phenytoin, valproate	Gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, tiagabine, topiramate, zonisamide
Complex partial	Impaired consciousness lasting 30 seconds to 2 minutes, often associated with purposeless movements such as lip smacking or hand wringing.	Carbamazepine, phenytoin, valproate	Gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, tiagabine, topiramate, zonisamide
Partial with secondarily generalized tonic-clonic seizure	Simple or complex partial seizure evolves into a tonic-clonic seizure with loss of consciousness and sustained contractions (tonic) of muscles throughout the body followed by periods of muscle contraction alternating with periods of relaxation (clonic), typically lasting 1-2 minutes	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproate	Gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, rufinamide, tiagabine, topiramate, zonisamide
<b>Generalized Seizures</b>			
Absence seizure	Abrupt onset of impaired consciousness associated with staring and cessation of ongoing activities typically lasting less than 30 seconds.	Ethosuximide, valproate, clonazepam	Lamotrigine
Myoclonic seizure	A brief (perhaps a second), shocklike contraction of muscles that may be restricted to part of one extremity or may be generalized.	Valproate, clonazepam	Levetiracetam
Tonic-clonic seizure	As described earlier in table for partial with secondarily generalized tonic-clonic seizures except that it is not preceded by a partial seizure.	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone, valproate	Lamotrigine, levetiracetam, topiramate

## II **SINTOMO**: le crisi epilettiche

Physicians who treat patients who have epilepsy must “match modern drug and surgical therapy with practical sociopsychological therapy” and be “concerned not only with turbulent brain waves but with disturbed emotions. . .”

Lennox WG, Markham CH. JAMA 1953;152:1690.

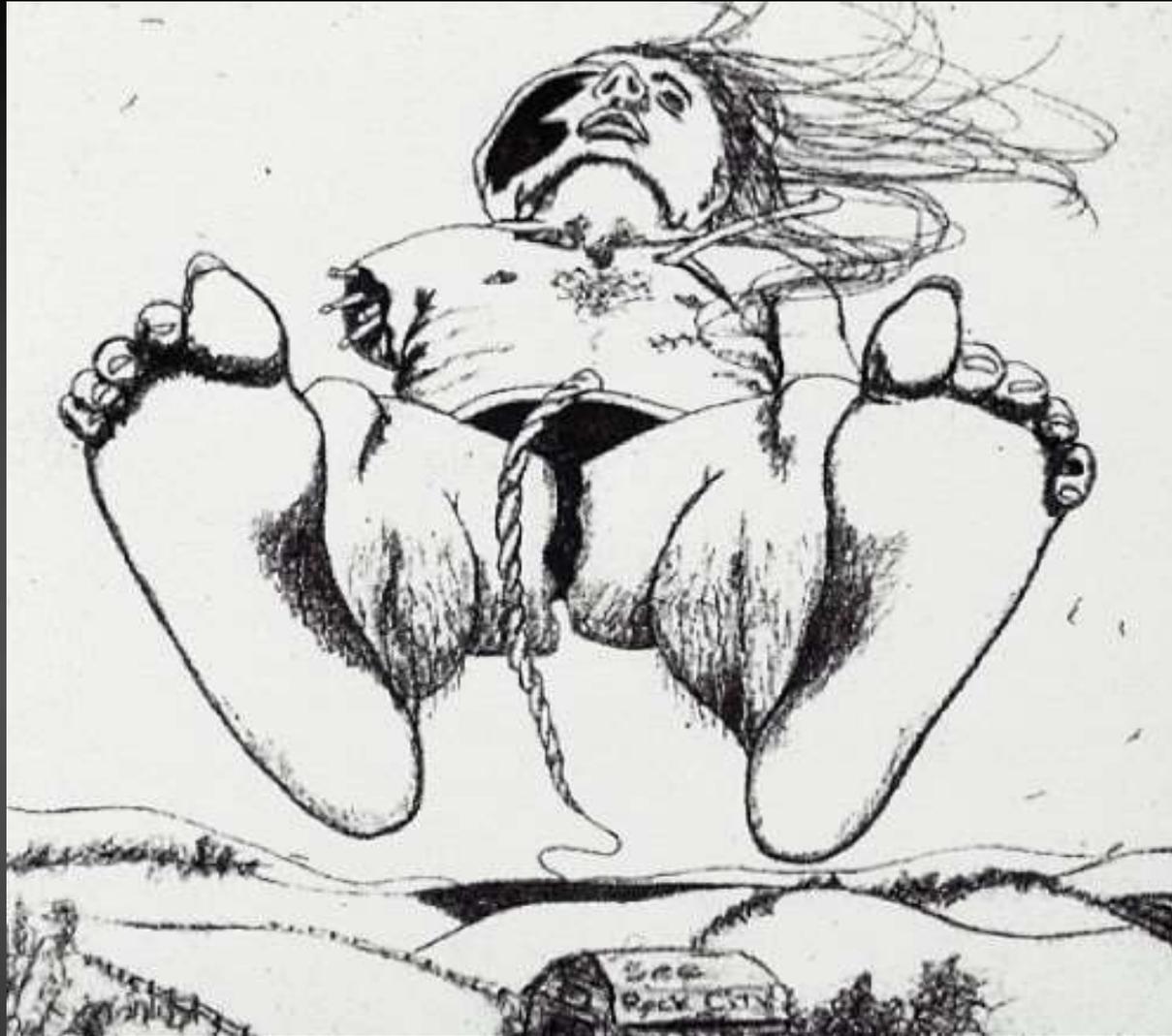




*“There are many times during my seizures that my world seems very unreal.  
I feel like I am walking in a dreamlike state.  
As an artist I try to make sense out of that dreamlike state, and who I am while I am in it.”*

*“During these electrical firings,  
my visions flourish and I hallucinate  
indescribable visions.  
I have felt virtual slivers slicing my throat  
when I draw the air to describe them.  
I’m sucked down into the explosion,  
fumble through the chaos,  
and land disembodied from the intensity.”*





*“After I have a seizure, I get an overwhelming sense that everything I know intellectually to be in the present is distant in time and space, like the sort of sense associated with the recollection of an old memory. I have a powerful sense of anguish, pain, and loneliness.”*







# 1- Meccanismi

# EZIOLOGIA

- **Genetica**: la maggior parte delle sindromi epilettiche caratterizzate da crisi generalizzate.
- **Lesionale**: la maggior parte delle sindromi epilettiche caratterizzate da crisi parziali.

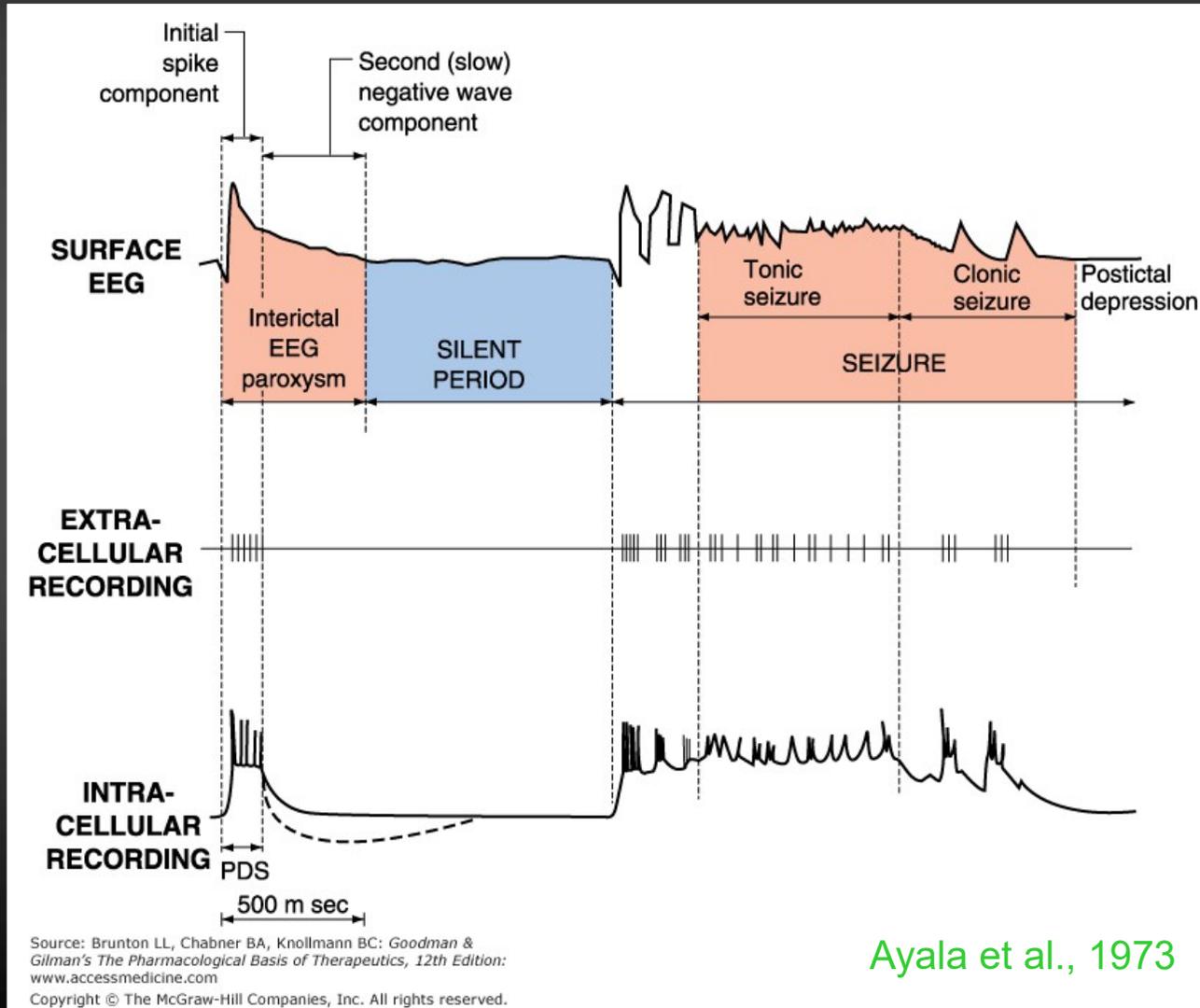
# Genetica dell'epilessia

- Sindromi epilettiche causate da un singolo gene mutante (es. epilessia generalizzata con crisi febbrili, GEFS+).
- Sindromi epilettiche causate da due o più geni predisponenti (es. epilessia mioclonica infantile).
- Mutazioni indotte nel topo che si associano ad epilessia (es. subunità del recettore GABA<sub>A</sub>).
- Mutazioni indotte nel topo che si associano a ridotta suscettibilità all'epilessia (es. BDNF).
- Epilessia dovuta a mutazioni spontanee nel topo (es. Ca<sup>2+</sup> canali).

# Geni dell'epilessia

- Canali ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ): alterazioni nelle proprietà intrinseche del neurone.
- Meccanismi molecolari del rilascio di trasmettitori (sinapsine, Sv2A): sbilanciamento dell'equilibrio fra segnali inibitori ed eccitatori.
- Trasmissione GABAergica (*loss of function*): alterazioni nella sintesi, nel rilascio, nella risposta recettoriale al GABA.
- Trasmissione glutamatergica (*gain of function*): alterazioni nella risposta recettoriale e nella ricaptazione del glutammato.
- Altri recettori: subunità  $\alpha 4$  del recettore nicotinico neuronale; recettore  $5\text{HT}_{2C}$ .

# Patogenesi delle crisi nelle epilessie lesionali



# Patogenesi delle crisi nelle epilessie lesionali

- Reazione autoimmune: l'encefalite di Rasmussen (anticorpi anti-GluR3).

# Patogenesi delle crisi nelle epilessie lesionali

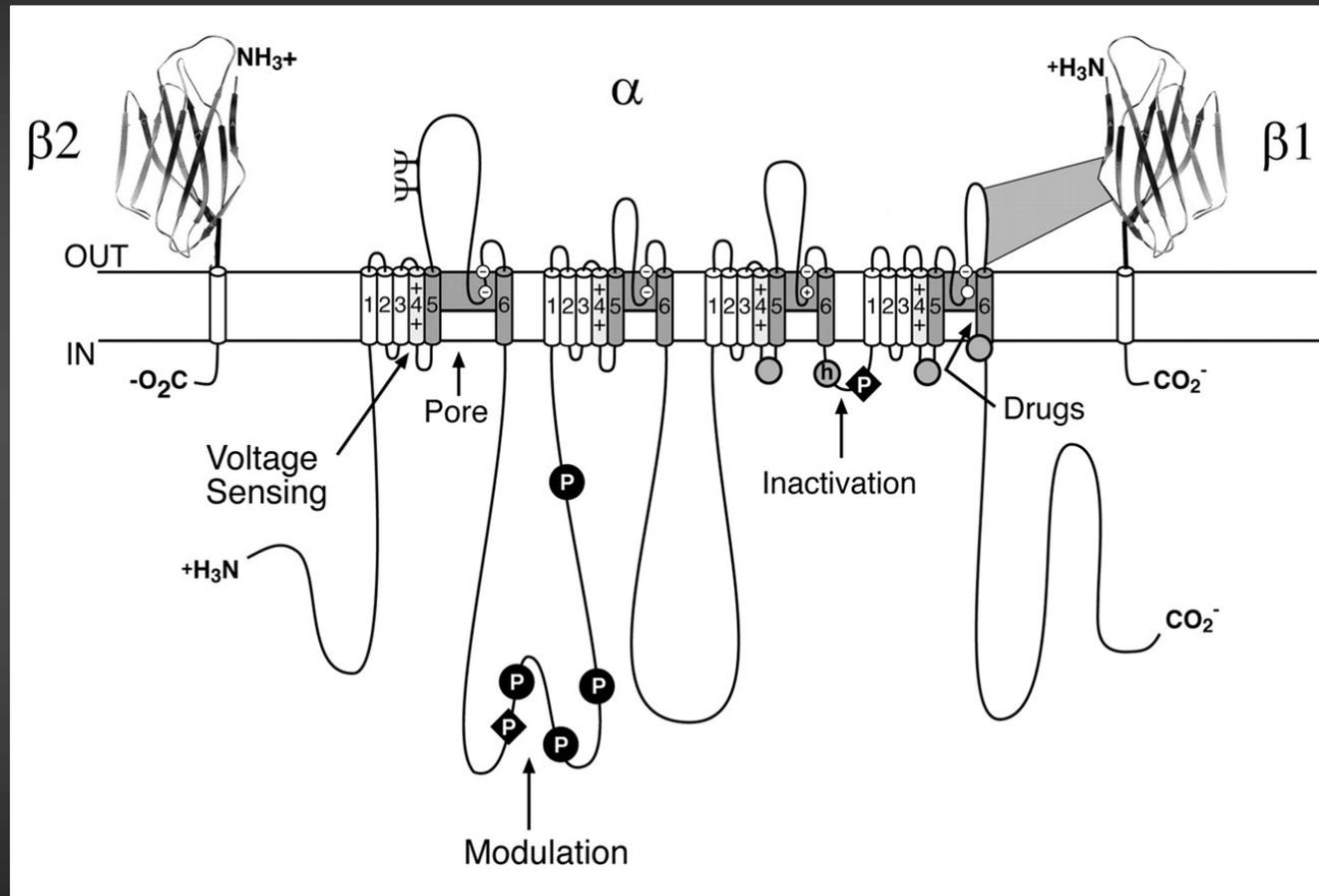
- Alterazioni nelle proprietà intrinseche del neurone: canali ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ).
- Sbilanciamento dell'equilibrio fra segnali inibitori (GABA) ed eccitatori (glutammato).

# Conclusioni

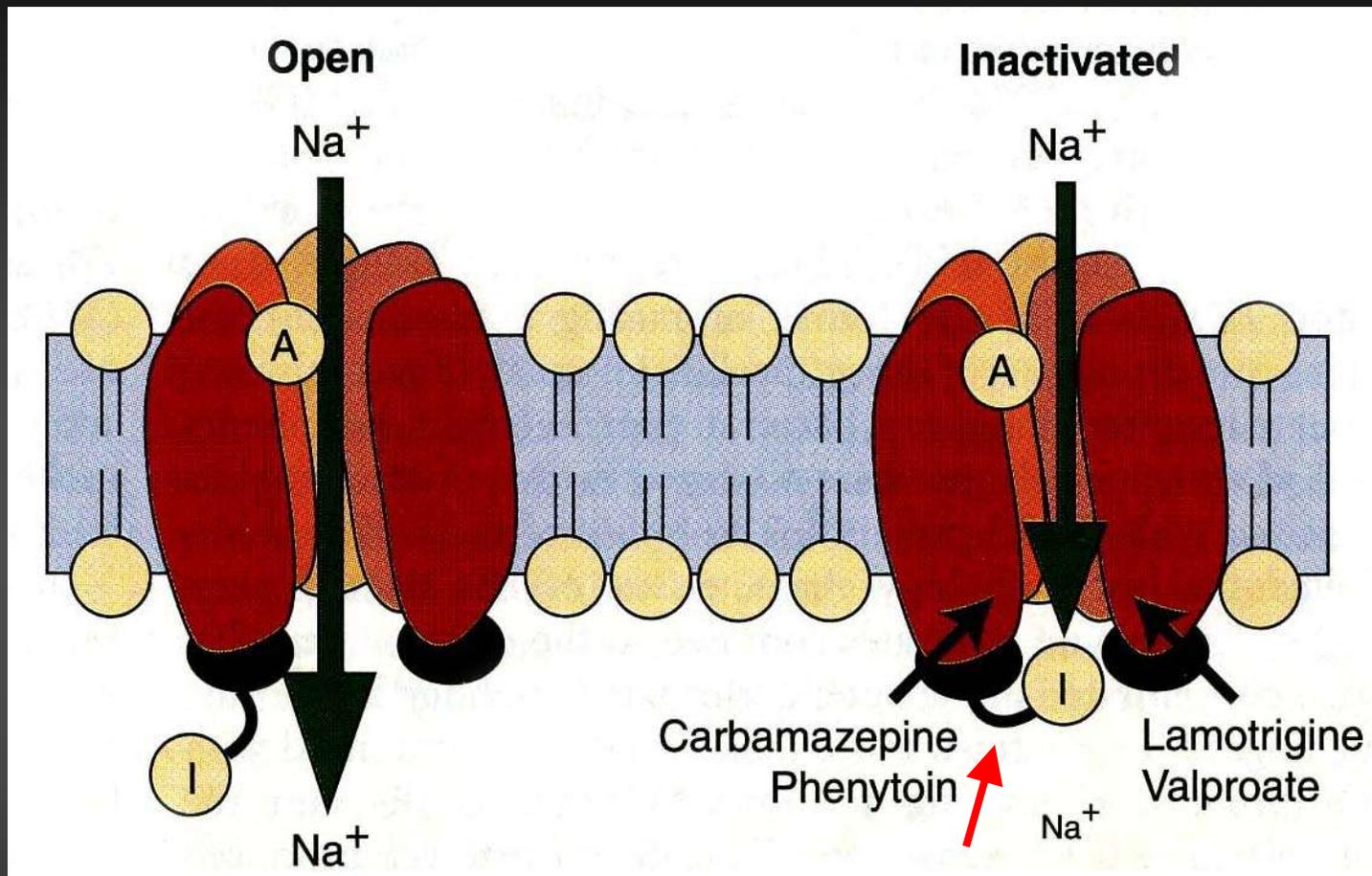
- Elementi di convergenza nella patogenesi delle epilessie genetiche e lesionali:
  - alterazioni nelle proprietà intrinseche del neurone: canali  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ .
  - sbilanciamento dell'equilibrio fra segnali inibitori (GABA) ed eccitatori (glutammato).

## 2- Bersagli terapeutici

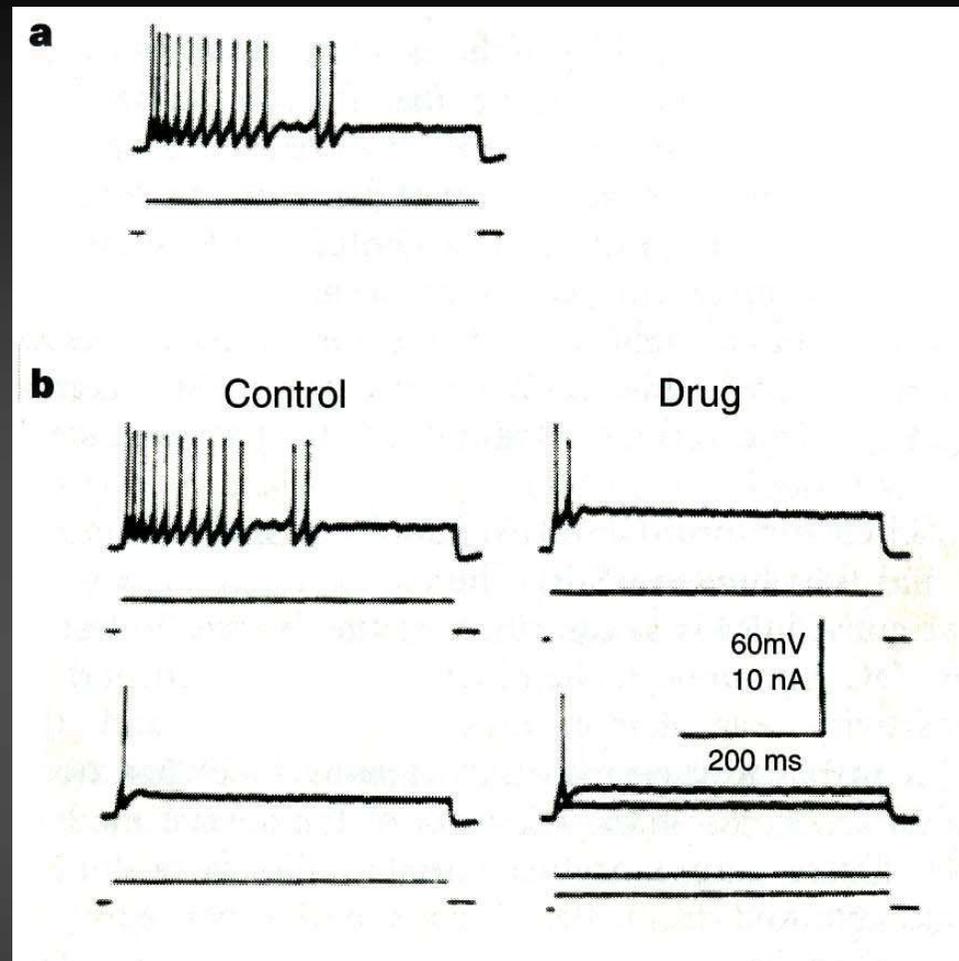
# Un primo bersaglio: il **canale del sodio**.



**crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate**

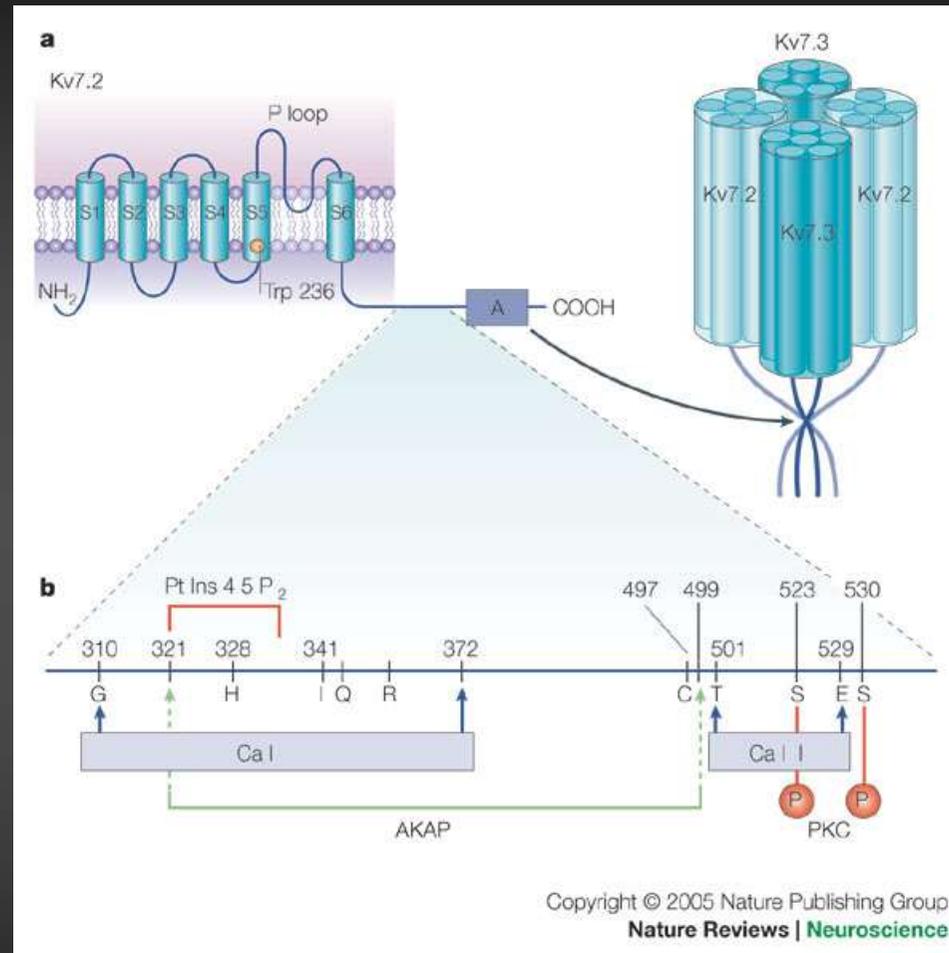


**Alcuni antiepilettici prolungano l'inattivazione dei canali per il sodio, riducendo la capacità dei neuroni di scaricare ad alta frequenza.**



Molti antiepilettici (**FENITOINA, CARBAMAZEPINA, OXCARBAZEPINA, LAMOTRIGINA, VALPROATO, FELBAMATO, TOPIRAMATO, ZONISAMIDE, LACOSAMIDE, RUFINAMIDE, ESLICARBAZEPINA**) prolungano l'inattivazione dei canali per il sodio, riducendo la capacità dei neuroni di scaricare ad alta frequenza.

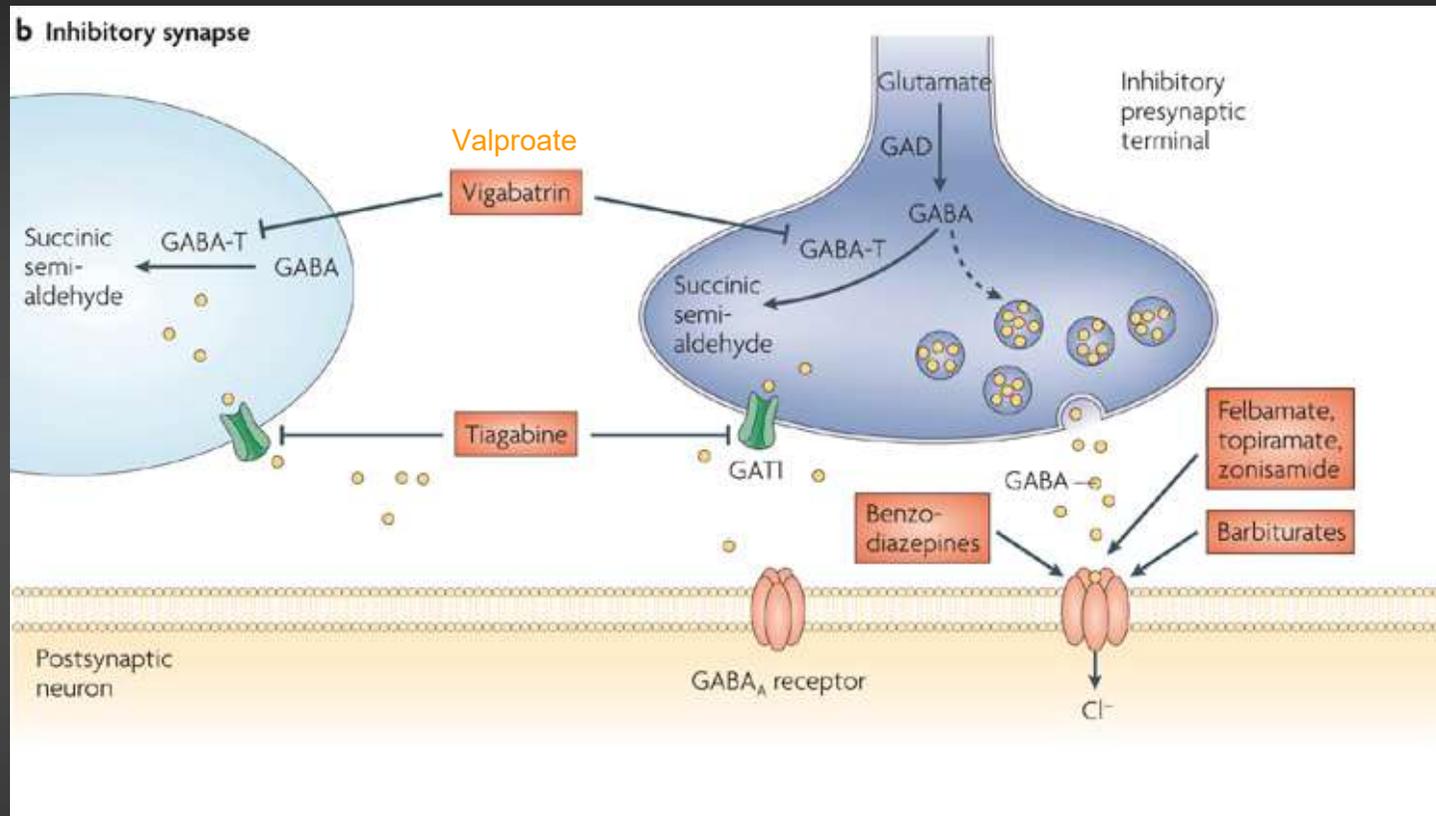
## Secondo bersaglio: il **canale del potassio**.



La **RETIGABINA** è un *potassium channel opener* (canale del potassio neuronale Kv7).

**crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate**

# Un terzo bersaglio: la **sinapsi GABAergica**.



Bialer & White, 2010

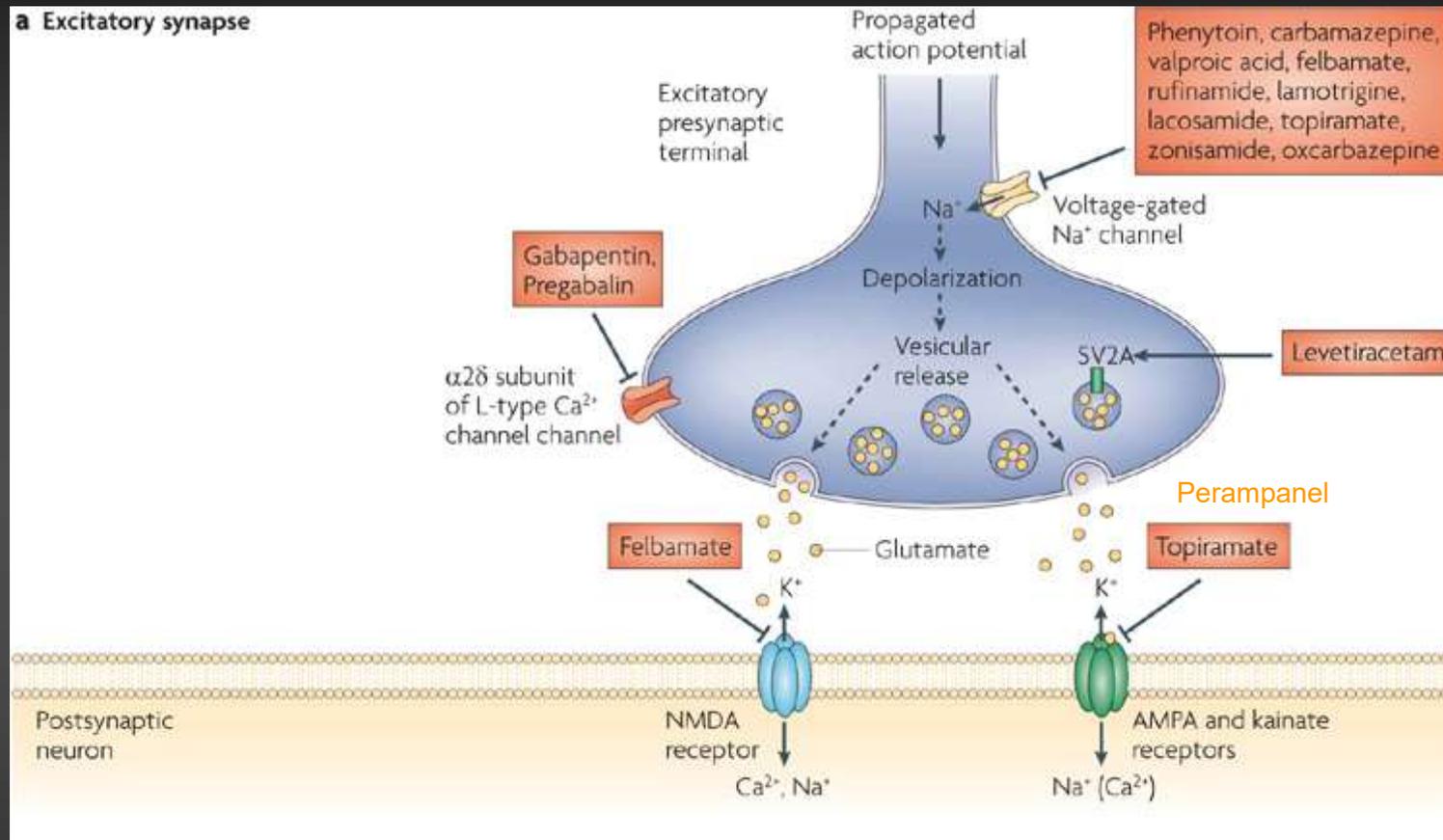
Alcuni antiepilettici amplificano il segnale GABA, con meccanismi diversi.

**crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate**

## Un terzo bersaglio: la **sinapsi GABAergica**.

- **BARBITURICI** e **BENZODIAZEPINE** aumentano il segnale GABA sul recettore GABA<sub>A</sub>.
- La **TIAGABINA** inibisce la ricaptazione del GABA in neuroni e cellule gliali.
- Il **VIGABATRIN** ed il **VALPROATO** inibiscono la GABA transaminasi.

# Quarto bersaglio: la **sinapsi glutammatergica**.



Bialer & White, 2010

Altri antiepilettici sembrano ridurre il segnale glutammatergico.

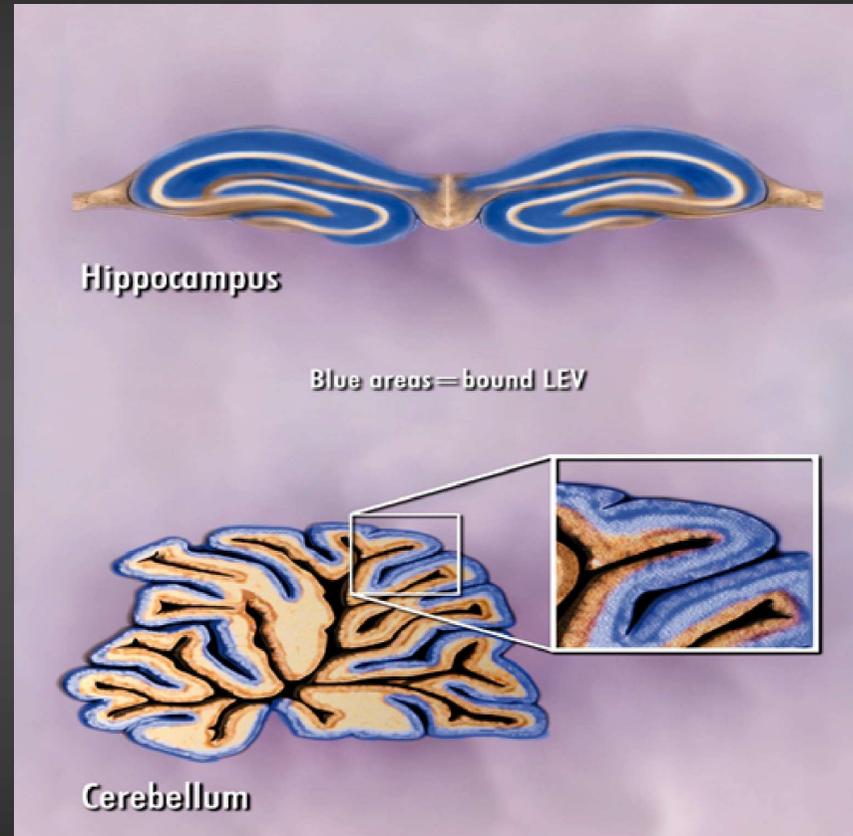
**crisi parziali e tonico-cloniche generalizzate**

## Quarto bersaglio: la **sinapsi glutammatergica**.

- Il **GABAPENTIN** inibisce il rilascio di glutammato (per interazione con la subunità  $\alpha 2\delta$  del canale del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L e inibizione delle correnti del  $\text{Ca}^{2+}$ ?), senza avere effetti sui recettori GABA.
- Il **FELBAMATO** inibisce le risposte eccitatorie (e potenzia le risposte inibitorie mediate dal GABA).
- Il **TOPIRAMATO** riduce l'attivazione dei recettori glutammatergici (e riduce la velocità di recupero dei canali  $\text{Na}^+$  dall'inattivazione, e potenzia l'attività GABAergica).
- Il **PERAMPANEL** è un antagonista selettivo non competitivo AMPA.

## Un nuovo bersaglio: la **trasmissione sinaptica**.

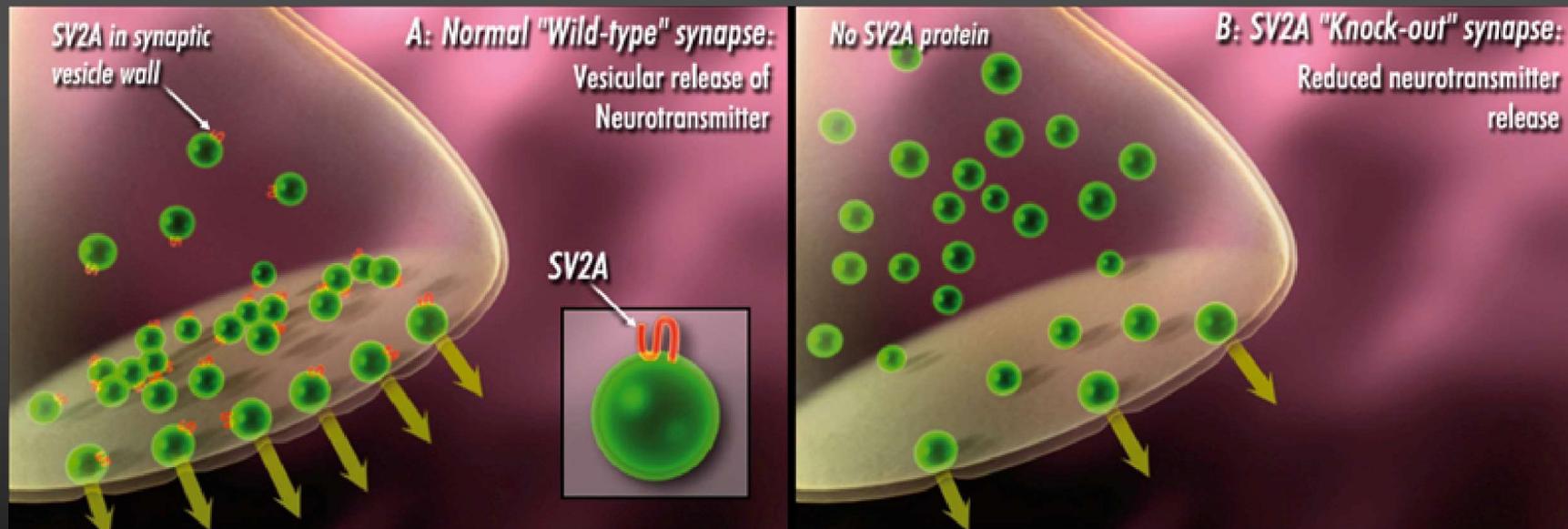
- Il **LEVETIRACETAM** lega (con elevata affinità) la proteina *synaptic vesicle 2A* (SV2A).
- SV2A è una proteina che si trova solo nelle vescicole sinaptiche, ubiquitariamente nel cervello e indipendentemente dal neurotrasmettitore.



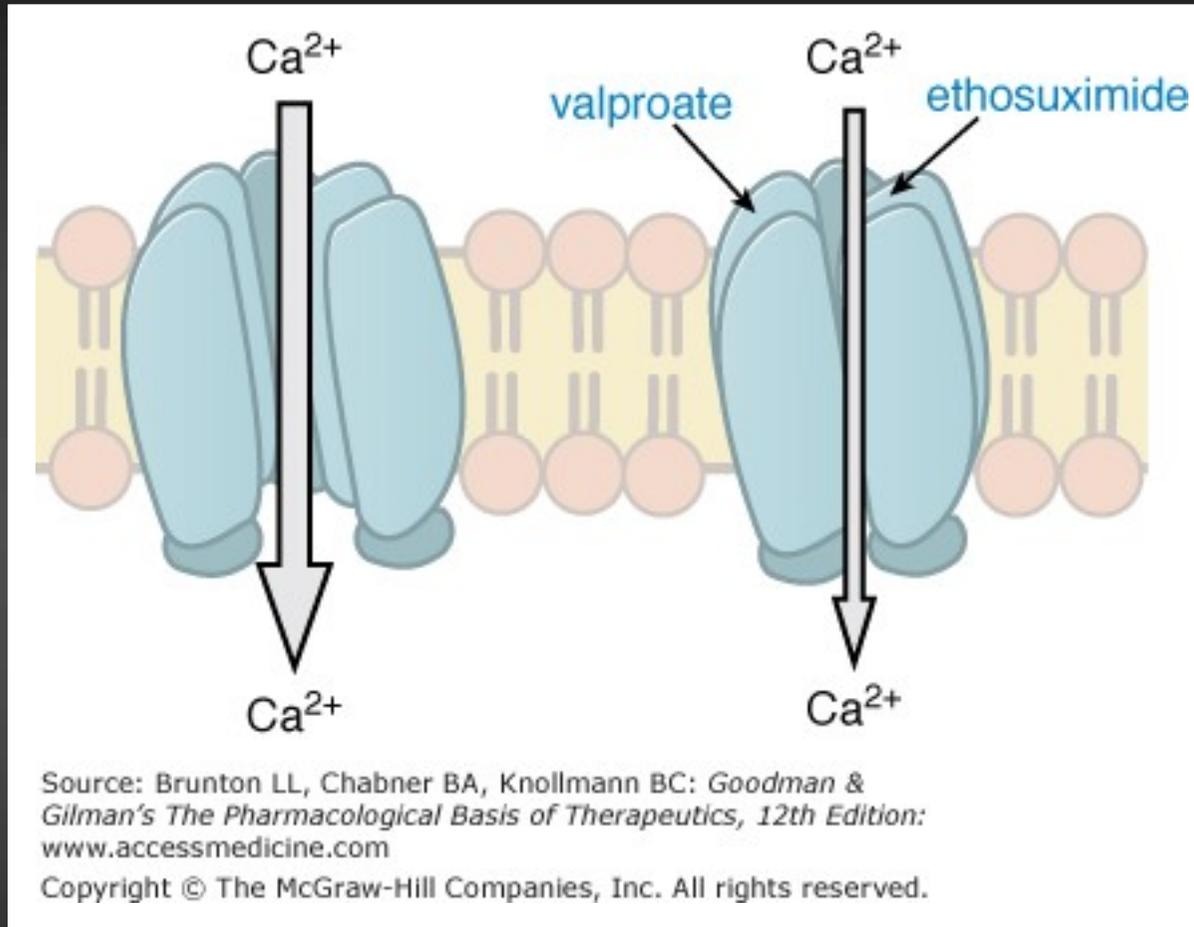
**crisi parziali**

## Un nuovo bersaglio: la **trasmissione sinaptica**.

- La funzione di SV2A (e il meccanismo dell'effetto del levetiracetam) sono ancora incerti.
- Topi KO per SV2A hanno ridotto release di GABA e glutammato (effetto sulla probabilità di rilascio del trasmettitore?).



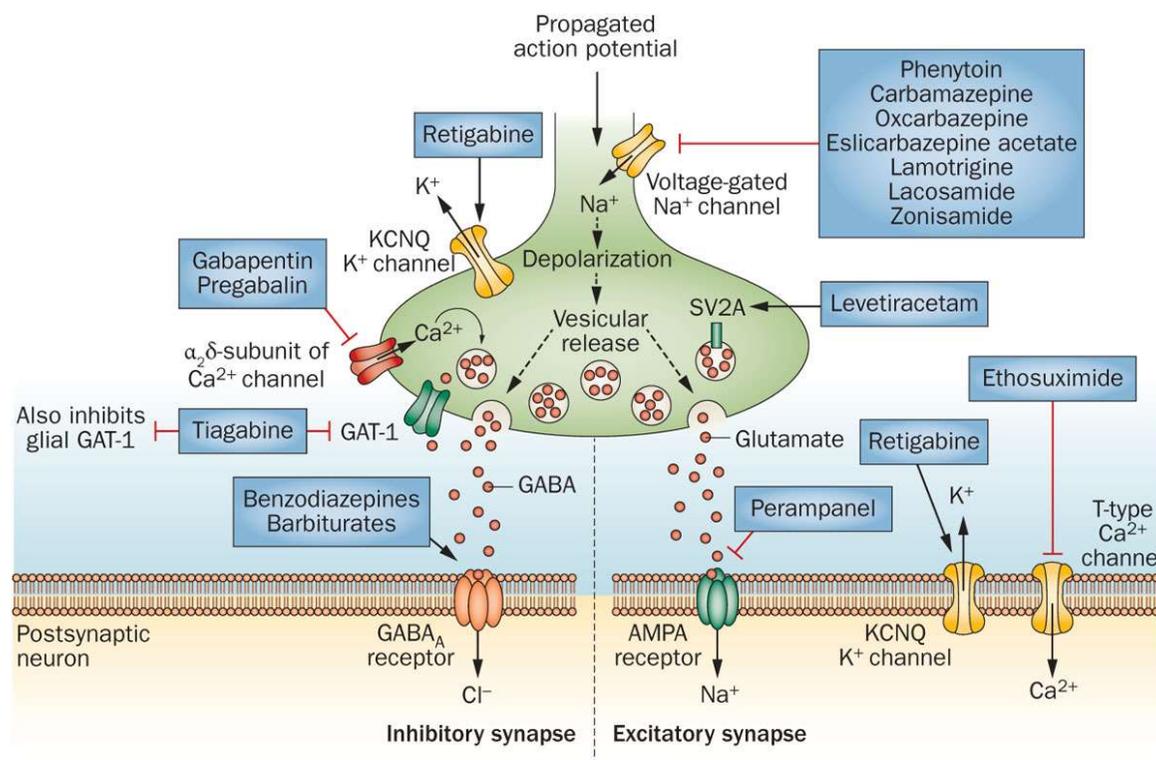
## Un altro bersaglio: il **canale del calcio di tipo T**.



Antiepilettici attivi sulle crisi di piccolo male (**ETOSUCCIMIDE**, **VALPROATO**) riducono la corrente del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo T.

**crisi di assenza**

# Mechanisms of action of antiepileptic drugs



*Not illustrated:*

- Vigabatrin → ↓ GABA degradation
- and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑ GABA turnover, ↓ Na<sup>+</sup> channels, ↓ NMDA receptors
- Topiramate → ↓ Na<sup>+</sup> channels, ↓ AMPA/kainate receptors, ↑ GABA<sub>A</sub> receptors
- Felbamate → ↓ Na<sup>+</sup> channels, ↑ GABA<sub>A</sub> receptors, ↓ NMDA receptors

Modified from Macmillan Publishers Ltd © Bialer, M. & White, H. S.  
*Nat. Rev. Drug Discov.* 9, 68–82 (2010)

Löscher, W. & Schmidt, D. (2012) Perampanel—new promise for refractory epilepsy?  
*Nat. Rev. Neurol.* doi:10.1038/nrneurol.2012.222

# 3- Farmaci

# FENITOINA (difenilidantoina)

## Indicazioni

- crisi parziali
- crisi tonico cloniche generalizzate
- antinevralgico

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- le diverse preparazioni differiscono per biodisponibilità
- assorbimento lento dopo somministrazione orale (picco ematico a 3-12 ore)
- distribuzione uniforme
- legame all'albumina 90%
- T/2 6-24 h: eliminazione renale ed epatica

# FENITOINA (difenilidantoina)

## Farmacodinamica

- riduce la velocità di recupero dei canali  $\text{Na}^+$  dall'inattivazione
- riduce il release di neurotrasmettitori

## Effetti collaterali



- iperplasia gengivale (nel 20% dei casi)
- tossicità SNC per sovradosaggio:
  - sintomi cerebello-vestibolari (nistagmo, atassia, diplopia, vertigini)
  - comportamentali (iperattività, confusione, ...)
  - convulsioni (!!!)
- nausea, vomito
- induzione enzimi microsomiali epatici (osteomalacia vitamina D resistente)
- allergia

# CARBAMAZEPINA

## Indicazioni

- crisi parziali
- crisi tonico-cloniche generalizzate
- depressione bipolare

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- assorbimento buono ma lento (picco plasmatico in 4-8 ore)
- legame alle proteine plasmatiche: 80%
- metaboliti attivi
- eliminazione urinaria (emivita 13-17 ore)

# CARBAMAZEPINA

## Farmacodinamica

- riduce la velocità di recupero dei canali  $\text{Na}^+$  dall'inattivazione
- riduce il release di neurotrasmettitori

## Effetti collaterali



- allergia (eruzioni cutanee)
- sintomatologia cerebello-vestibolare, sonnolenza, cefalea
- nausea, vomito
- ipofibrinogenemia, piastrinopenia (alte dosi)
- induzione enzimi microsomiali epatici

# OXCARBAZEPINA

Effetti simili a quelli della carbamazepina, effetti collaterali meno marcati.

# LAMOTRIGINA

## Indicazioni

- crisi parziali e generalizzate (riduzione delle crisi del 50% nel 25% dei pazienti)
- crisi di assenza
- in associazione nella terapia della sindrome di Lennox-Gastaut

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- assorbimento rapido e completo per os
- legame alle proteine 55%
- metabolismo: glucurono-coniugazione
- eliminazione renale con emivita di 24 ore

# LAMOTRIGINA

## Farmacodinamica

- riduce la velocità di recupero dei canali  $\text{Na}^+$  dall'inattivazione
- riduzione del rilascio di glutammato (e di altri trasmettitori)

## Effetti collaterali



- disturbi gastrointestinali: nausea, vomito
- capogiri, atassia, sonnolenza
- rash gravi e pericolosi nello 0.3% degli adulti e nello 1% dei bambini trattati (Stevens-Johnson)

# FENOBARBITAL

## Indicazioni

- crisi tonico-cloniche generalizzate
- crisi parziali
- convulsioni febbrili, delirium tremens

## Formulazioni

- orale e parenterale

## Farmacocinetica

- assorbimento completo, non rapido
- legame alle proteine plasmatiche 50%
- metabolismo a composti inattivi
- eliminazione urinaria
- emivita di 100 h

# FENOBARBITAL

## Farmacodinamica



- aumento del segnale GABA (azione sul recettore GABA<sub>A</sub>)
- inibizione delle correnti Ca<sup>2+</sup> e Na<sup>+</sup> e riduzione del rilascio di vari trasmettitori (glutammato)

## Effetti collaterali



- depressione del SNC, sedazione e alterazioni comportamentali (iperattività, perdita di concentrazione, depressione)
- sintomatologia cerebello-vestibolare
- induzione enzimi microsomiali epatici (osteomalacia)

## Analoghi

**PRIMIDONE**: il fenobarbital è un suo metabolita attivo

# VIGABATRIN

## Indicazioni

- terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia parziale e secondariamente generalizzata refrattaria (riduzione delle crisi nel 50% dei pazienti)
- efficacia in monoterapia inferiore a quella della carbamazepina

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- assorbimento buono ma variabile per os
- distribuzione ampia, nessun legame alle proteine plasmatiche
- metabolismo assente
- eliminazione urinaria con emivita di 5-9 h

# VIGABATRIN

## Farmacodinamica



- inibizione irreversibile della GABA transaminasi

## Effetti collaterali



- psichiatrici: depressione e psicosi (rare)
- degenerazione mielinica (nell'animale)
- mal di testa, vertigini, atassia, insonnia (< 10%)
- nausea, vomito, costipazione (2-5%)
- difetti del campo visivo

# TIAGABINA

## Indicazioni

- terapia aggiuntiva in pazienti con crisi parziali

## Formulazioni

- orale

## Farmacodinamica

- inibisce la ricaptazione di GABA da neuroni e glia

## Effetti collaterali

- disturbi gastrointestinali
- confusione mentale, difficoltà di concentrazione e apprendimento
- sonnolenza, nervosismo, tremori, capogiri

# GABAPENTIN

## Indicazioni

- terapia aggiuntiva di adulti e bambini con crisi parziali e secondariamente generalizzate refrattarie (riduzione delle crisi del 27% dei casi)
- monoterapia?

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- ben assorbito per os
- metabolismo assente
- distribuzione ampia
- eliminazione urinaria con emivita di 5-9 h

# GABAPENTIN

## Farmacodinamica



- nessun effetto sui recettori GABA
- modifica la conduttanza al  $\text{Ca}^{2+}$
- diminuzione del rilascio di glutammato (?)

## Effetti collaterali



- lievi e transitori
- irritabilità, difficoltà di concentrazione e apprendimento
- aumento ponderale
- sintomi vestibolari

# FELBAMATO

## Indicazioni

- da solo o in associazione per crisi parziali e secondariamente generalizzate
- in associazione nei bambini affetti da sindrome di Lennox-Gastaut

## Farmacodinamica

- inibisce le risposte eccitatorie
- potenzia le risposte inibitorie mediate dal GABA

## Effetti collaterali

- anemia aplastica (1:2000–1:5000) !!!
- insufficienza epatica acuta

# TOPIRAMATO

## Indicazioni

- crisi parziali
- efficace sulle crisi toniche e atoniche

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- picco ematico in 2 h con emivita di 19-25h

# TOPIRAMATO

## Farmacodinamica



- riduce la velocità di recupero dei canali  $\text{Na}^+$  dall'inattivazione
- potenzia l'attività GABAergica
- riduce l'attivazione di alcuni recettori al glutammato

## Effetti collaterali



- sonnolenza, capogiri, cefalea
- calo ponderale, nervosismo, parestesie, confusione mentale  
sindrome oculare (miopia acuta e glaucoma)

# LEVETIRACETAM

## Indicazioni

- in monoterapia o terapia aggiuntiva per adulti con crisi parziali
- mioclono post-ipossico e post-encefalitico

## Farmaco-cinetica

- ben assorbito per via orale; biodisponibilità di quasi il 100%
- picco plasmatico entro 2 ore
- volume di distribuzione di 0.7 L/kg
- non significativamente metabolizzato
- escreto immodificato nelle urine per il 66%
- emivita di 6-8 ore

## Precauzioni

- generalmente ben tollerato
- sonnolenza, astenia, difficoltà nella coordinazione, alterazioni comportamentali

# ETOSUCCIMIDE

## Indicazioni

- piccolo male

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- ben assorbito per os (completo in 3 h)
- basso legame alle proteine plasmatiche
- metabolismo microsomiale epatico
- eliminazione urinaria con emivita di 30 h nei bambini e 60 h negli adulti

# ETOSUCCIMIDE

## Farmacodinamica

- riduce la conduttanza al  $\text{Ca}^{2+}$  (corrente tipo T) nei neuroni talamici

## Effetti collaterali

- ben tollerato; sviluppo di tolleranza agli effetti collaterali
- disturbi gastrointestinali
- comportamenti psicotici (rari)
- letargia, euforia, vertigine, cefalea singhiozzo, ...
- allergia

# CLONAZEPAM

## Indicazioni

- crisi miocloniche e atoniche
- crisi di assenza resistenti ad altri anticomiziali

## Formulazioni

- orale

## Farmacocinetica

- ben assorbito con picco ematico di 1-4 h ed emivita di 24 h

# CLONAZEPAM

## Farmacodinamica

- aumenta l'effetto al GABA sulle conduttanze al Cl<sup>-</sup> (recettori GABA<sub>A</sub>)

## Effetti collaterali

- sonnolenza, scialorrea (50% dei casi); tendono a scomparire per lo sviluppo di tolleranza

## Analoghi

**DIAZEPAM**: utilizzato nelle crisi epilettiche subentranti (stato epilettico)

# VALPROATO (acido valproico)

## Indicazioni

- crisi di assenza
- crisi parziali e generalizzate tonico-cloniche
- epilessia mioclonica e atonica

## Formulazioni

- orale
- disponibile per uso endovenoso (USA)

## Farmacocinetica

- assorbimento ottimo per os (in 1-4 h)
- legame alle proteine plasmatiche 90%
- metabolismo: glicurono-coniugazione
- eliminazione urinaria e fecale, con emivita di 10-15 h

# VALPROATO

## Farmacodinamica



- riduce la velocità di recupero dei canali  $\text{Na}^+$  dall'inattivazione
- riduce la conduttanza al  $\text{Ca}^{2+}$  (correnti tipo T)
- aumenta i livelli di GABA (inibizione della GABA transaminasi)

## Effetti collaterali



- ben tollerato
- disturbi gastrointestinali transitori (16%)
- effetti sulla funzionalità epatica (40%)
- epatite fulminante senza alterazione degli enzimi epatici (rara)

# RETIGABINA

## Farmacodinamica

- *potassium channel opener*: modulatore allosterico positivo del canale K<sup>+</sup> (Kv7.2-7.5)
- debole interazione con i recettori GABA<sub>A</sub> e con i canali Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup>

## Indicazioni

- trattamento aggiuntivo delle crisi parziali farmaco-resistenti con o senza generalizzazione secondaria nei pazienti di età pari o superiore ai 18 anni affetti da epilessia, quando altre associazioni appropriate di farmaci si siano dimostrate inadeguate o non siano state tollerate

# RETIGABINA

## Farmaco-cinetica

- biodisponibilità per via orale: 60% (metabolismo di primo passaggio)
- assorbimento rapido, con il picco di concentrazione plasmatica entro 1-2 ore
- legame alle proteine plasmatiche: 80%
- ampiamente metabolizzata (idrolisi/acetilazione e glucuronidazione). L'N-acetil derivato è un metabolita con deboli effetti farmacologici. Non è metabolizzata dal sistema P450
- T/2 della retigabina e del suo metabolita: 8-10 ore
- eliminazione principalmente per via renale

# RETIGABINA

## Effetti avversi

Adverse events occurring in  $\geq 10\%$  of patients in RESTORE 1 and 2.<sup>\*,8,9</sup>

Event	RESTORE 2 <sup>8</sup>			RESTORE 1 <sup>9</sup>	
	Placebo (n = 179)	RTG 600 mg/day (n = 181)	RTG 900 mg/day (n = 178)	Placebo (n = 152)	RTG 1200 mg/day (n = 153)
Central nervous system					
Dizziness	6.7	17.1	26.4	13.8	40.5
Somnolence	10.1	14.4	26.4	17.8	31.4
Fatigue	2.8	17.1	15.2	7.9	15.7
Confusional state	0	1.7	5.1	2.0	14.4
Headache	14.5	11.0	17.4	18.4	12.4
Dysarthria	0	5.0	1.7	2.0	12.4
Ataxia	NR	NR	NR	3.9	11.8
Vision blurred	1.7	0.6	5.1	2.6	11.8
Tremor	2.2	1.7	9.0	3.9	11.1
Gastrointestinal					
Nausea	3.9	6.1	6.7	6.6	10.5
Urinary tract					
Urinary tract infection	NR	NR	NR	8.6	11.8

**Note:** \*Data presented as percentage of patients in safety population.

**Abbreviations:** RESTORE, Retigabine Efficacy and Safety Trials for Partial Onset Epilepsy; RTG, Retigabine; NR, not reported in RESTORE 2 because  $< 5\%$ .

# RETIGABINA

## Effetti avversi

- per trattamenti prolungati: colorazione blu della pelle (unghie e labbra) e alterazioni dei pigmenti retinici → controlli oculistici periodici (reversibilità?)



- prolungamento dell'intervallo QT → attenzione ai pazienti cardiopatici e monitoraggio ECG

# PERAMPANEL

## Farmacodinamica

- antagonista selettivo non competitivo dei recettori AMPA
- non inibisce la trasmissione glutammatergica mediata da recettori NMDA o kainato

## Indicazioni

- trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni
- non attivo sulle crisi di assenza (in modelli animali)

# PERAMPANEL

## Farmaco-cinetica

- dopo somministrazione per os, assorbimento rapido e quasi completo
- contenuto metabolismo di primo passaggio
- legame alle proteine plasmatiche: 95%
- ossidazione da CYP3A e glucuronidazione; metaboliti inattivi
- non induce i CYP
- T/2 105 ore
- escrezione: 30% con urine, 70% con feci

# Adverse effects and safety profile of perampanel: A review of pooled data

Fergus Rugg-Gunn

*Epilepsia*, 55(Suppl.1):13–15, 2014

**Table 1. All TEAEs occurring in  $\geq 5\%$  of subjects in pooled 304, 305, & 306**

	Placebo (N = 442)	Perampanel			
		2 mg (N = 180)	4 mg (N = 172)	8 mg (N = 431)	12 mg (N = 255)
Subjects with any TEAE, %	66.5	61.7	64.5	81.2	89.0
Dizziness, %	9.0	10.0	16.3	31.8	42.7
Somnolence, %	7.2	12.2	9.3	15.5	17.6
Headache, %	11.3	8.9	11.0	11.4	13.3
Fatigue, %	4.8	4.4	7.6	8.4	12.2
Irritability, %	2.9	3.9	4.1	6.7	11.8
Fall, %	3.4	1.1	1.7	5.1	10.2
Nausea, %	4.5	2.2	2.9	5.8	7.8
Nasopharyngitis, %	4.1	3.9	5.2	5.3	4.3
Upper respiratory tract infection, %	2.7	6.1	3.5	3.2	3.9
Ataxia, %	0.0	0.0	0.6	3.2	8.2
Balance disorder, %	0.5	0.0	0.0	5.1	3.1

TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event

# 4- Terapia

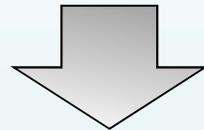
Co-morbidities

### Seizure types

Focal onset

Generalized onset

Unknown onset



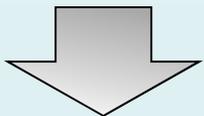
### Epilepsy types

Focal

Generalized

Combined Generalized & Focal

Unknown



Epilepsy Syndromes

### Etiology

Structural

Genetic

Infectious

Metabolic

Immune

Unknown

# ALCUNI PROBLEMI DELLA TERAPIA CON ANTIEPILETTICI

## MONOTERAPIA O POLITERAPIA

## SCELTA DEL DOSAGGIO

- DOSAGGIO INIZIALE
- FRAZIONAMENTO DELLE DOSI
- INTERAZIONE FRA ANTIEPILETTICI
- MONITORAGGIO DEI LIVELLI PLASMATICI

## TRATTAMENTO DELLE CO-MORBIDITÀ

## TERAPIA IN GRAVIDANZA

- L'esposizione fetale a fenitoina, carbamazepina, valproato, fenobarbital e altri anticomiziali di più vecchia generazione è stata associata ad anomalie congenite, quali labiopalatoschisi, spina bifida (ac. valproico), alterazioni cardiache e difetti del tubo neurale.
- Elevate concentrazioni plasmatiche, o multiterapia, aumentano il rischio di malformazioni.
- I farmaci più recenti non sono teratogeni sugli animali.

## DURATA DELLA TERAPIA

- La sospensione della terapia dopo 2 anni senza crisi comporta ricomparsa della crisi in 1/3 dei pazienti.
- Linee-guida?

# 5- Questioni aperte

# Osservazioni

- Effetti anti-crisi: sono tutti **sintomatici**.

# Osservazioni: spettro d'azione.

Table 1. Anticonvulsant spectrum of AEDs in models and man

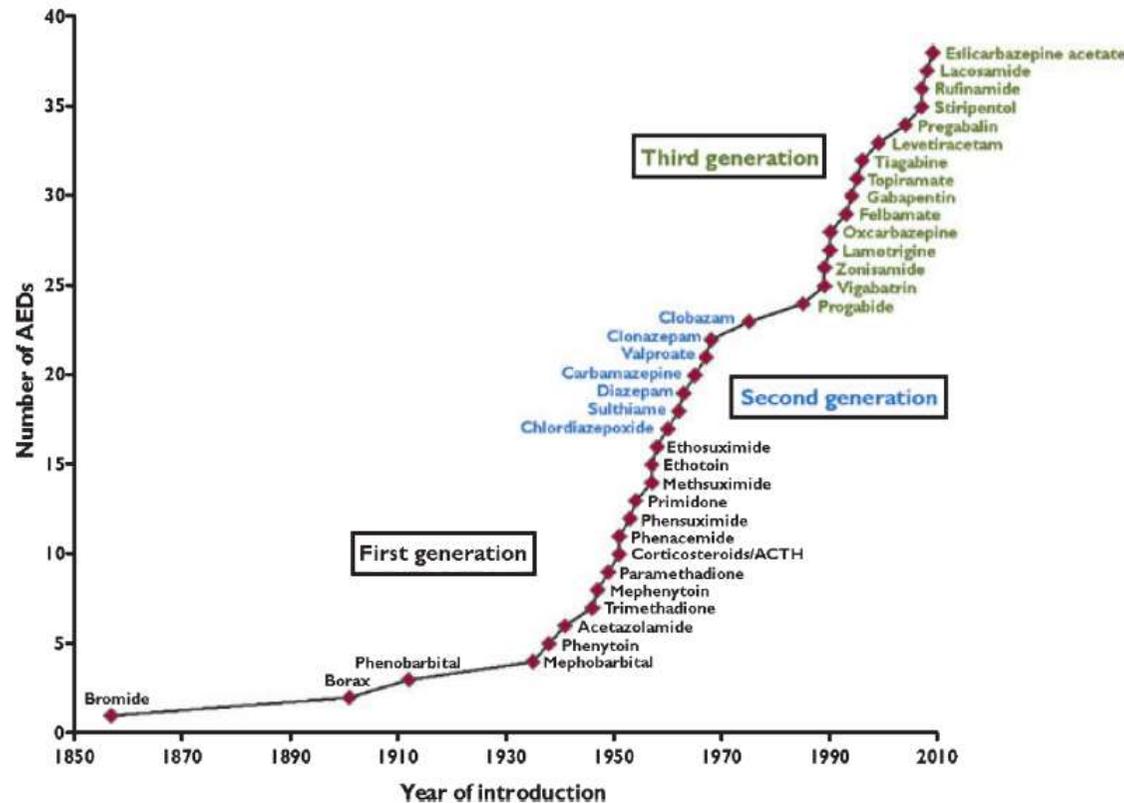
Drug	Anticonvulsant effect in rodent models			Clinical efficacy (seizure suppression)		
	MES (mice/rats)	s.c. PTZ (mice/rats)	Amygdala-kindling (rats, focal seizures)	Partial seizures	Generalized seizures	
					Convulsive	Nonconvulsive
Predominant Na <sup>+</sup> (and Ca <sup>2+</sup> ) channel activity						
Phenytoin	+	NE	+	+	+	NE
Carbamazepine	+	NE	+	+	+	NE
Oxcarbazepine	+	NE	+	+	+	NE
Lamotrigine	+	±	+	+	+	+
Zonisamide	+	±	+	+	+	+
Predominant Ca <sup>2+</sup> channel activity						
Ethosuximide	NE	+	NE	NE	NE	+
GABA systems						
Benzodiazepines	+	+	+	+	+	+
Vigabatrin	NE	+	+	+	+	NE
Tiagabine	NE	+	+	+	+	NE
Mixed						
Valproate	+	+	+	+	+	+
Felbamate	+	+	+	+	+	+
Topiramate	+	NE	+	+	+	+
Phenobarbital	+	+	+	+	+	±
Novel targets						
Gabapentin	±	±	+	+	+	NE
Pregabalin	+	NE	+	+	+	NE
Levetiracetam	NE	NE	+	+	+	±
Lacosamide	+	NE	+	+		
Retigabine	+	+	+	+		

NE, not effective.

Adapted from Rogawski and Löscher (2004a) and Bialer et al. (2009).

(da Loescher & Schmidt, 2011)

# Introduction to the market of antiepileptic drugs

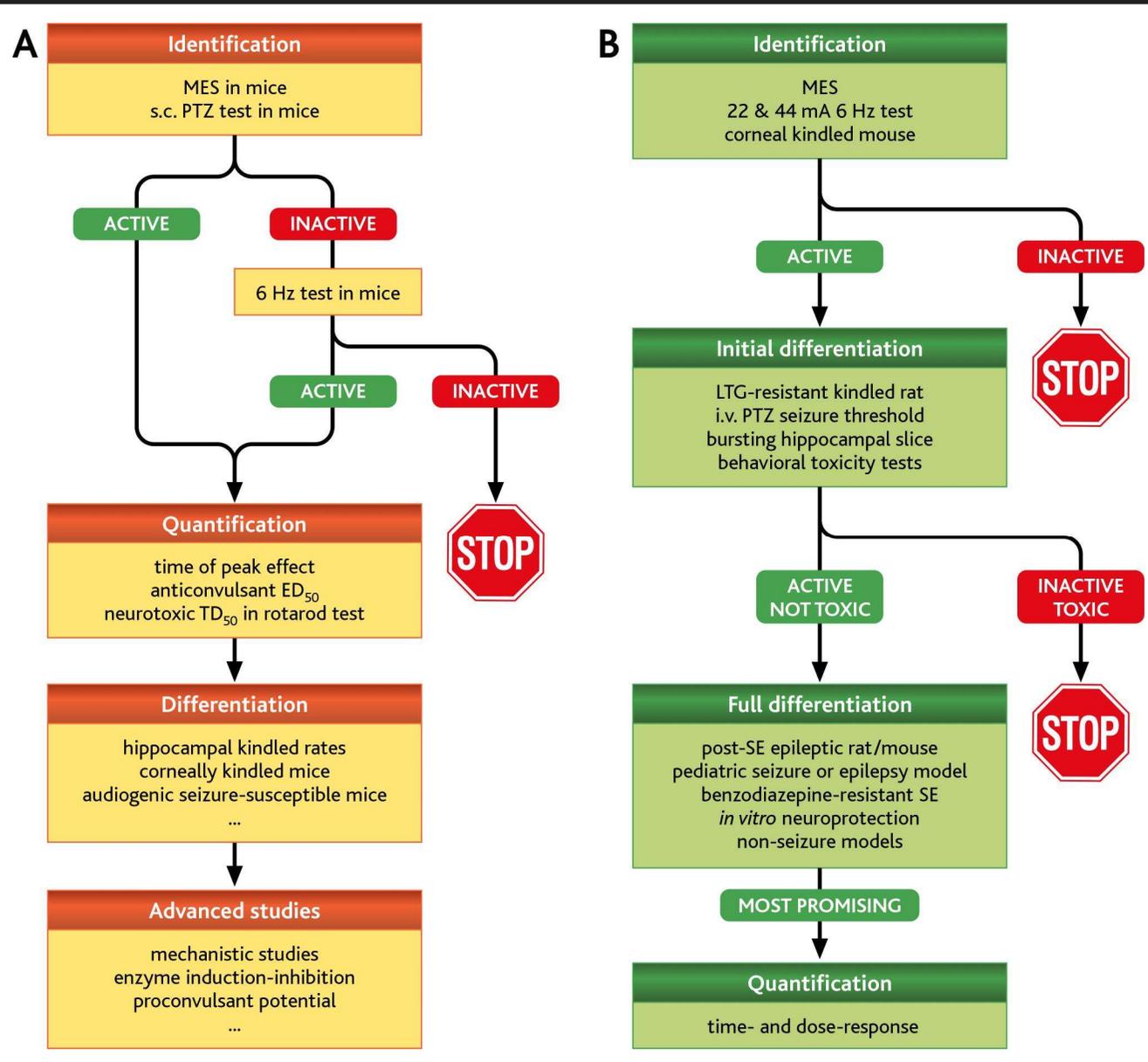


**Figure 1.**

Introduction of AEDs to the market from 1853 to 2009 (adapted from data by Shorvon, 2009a,b). Licensing varied from country to country. We give here the year of first licensing or the first mention of clinical use in a country of Europe, the United States, or Japan (see Shorvon, 2009a,b, for further details). We have not included all derivatives of listed AEDs or AEDs used solely for treatment of status epilepticus.

*Epilepsia* © ILAE

# Anticonvulsant Screening Program (ASP)



## Antiseizure drug screening.

(A) Classic ASP testing protocol. (B) Proposed testing protocol of the ASP based on recommendations of the working group that was assembled to review the program in 2011. The inclusion of the corneal kindled mouse at the front end provides a chronic seizure model that was missing from the original screening mechanism.

Abbreviations: LTG = lamotrigine; MES = maximal electroshock; PTZ = pentylenetetrazole; SE = status epilepticus.

Simonato et al., *Lancet Neurol* 2014

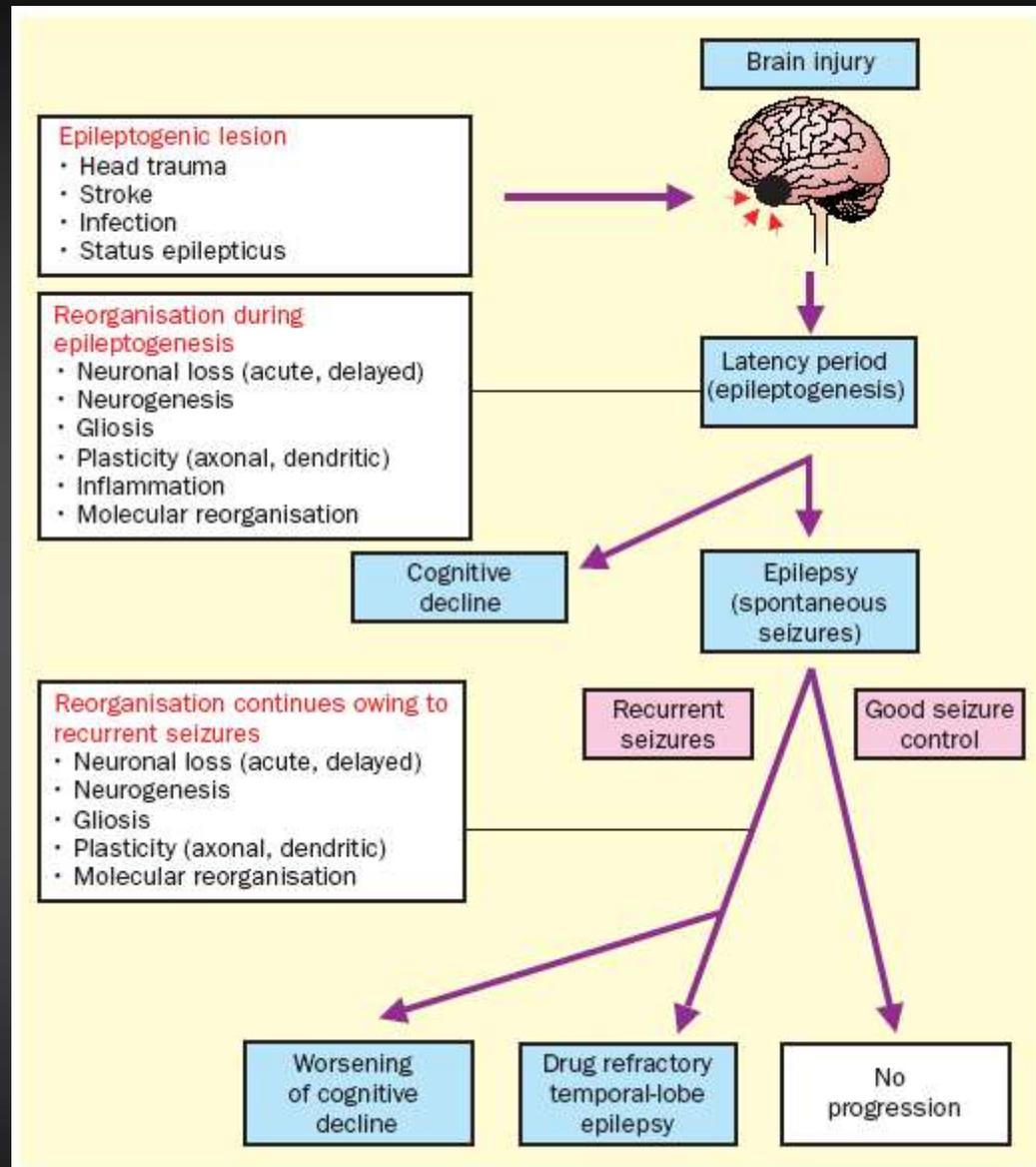
# *New antiepileptic drugs failed to deliver*

## **Unmet medical needs in epilepsy**

- New anti-seizure agents
  - effective in resistant patients and/or
  - with less side effects.
- Anti-epileptogenic treatments.
- Disease-modifying treatments
  - that modify the natural history of the disease (for example, arrest progression);
  - that treat co-morbidities (cognitive impairment, depression, ...);
  - that prevent major risks associated with the disease (SUDEP, ...).

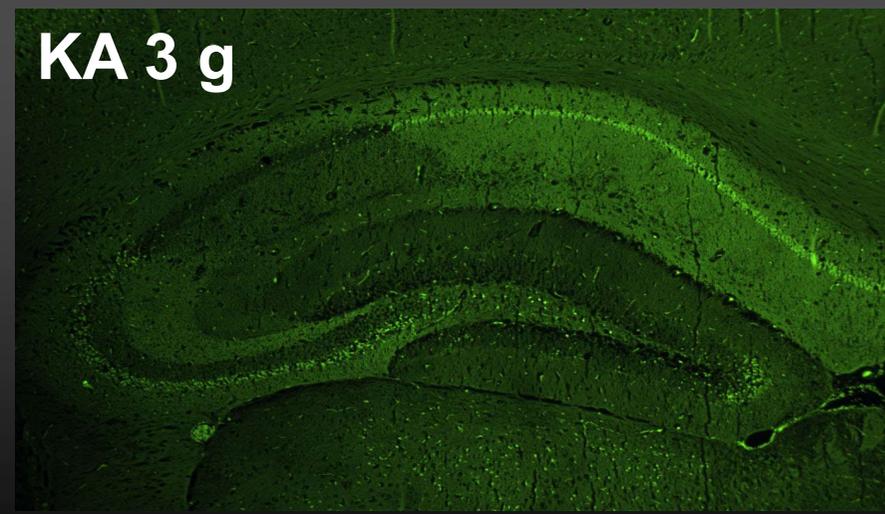
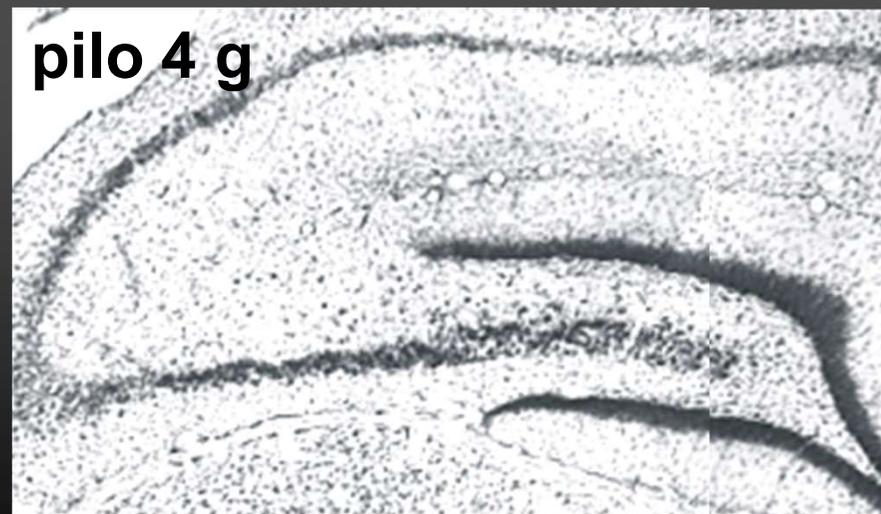
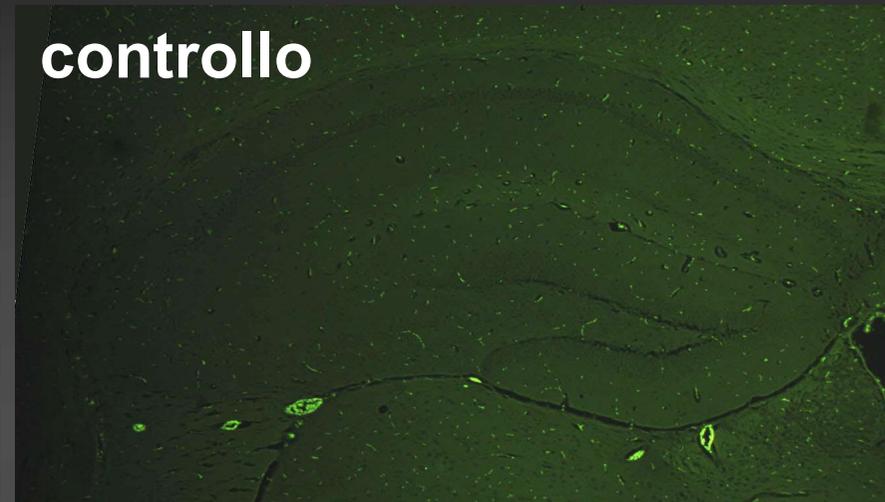
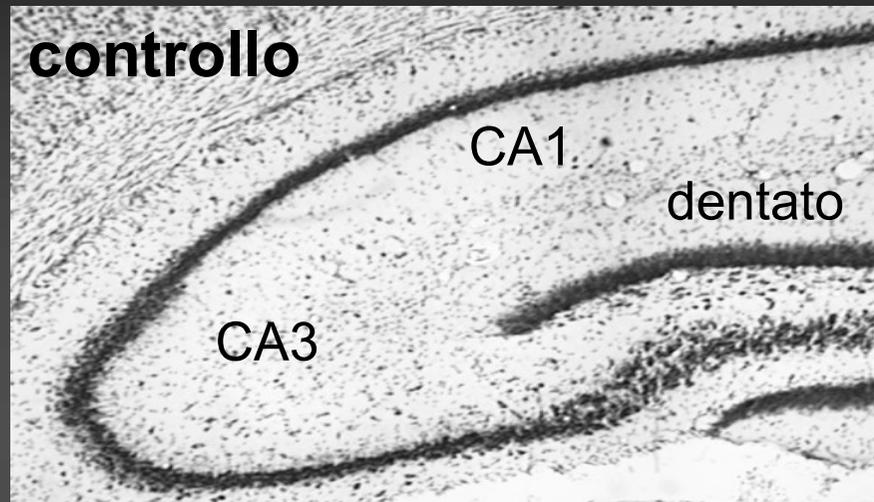
la malattia: *focus* sulle lesionali

**Ictogenesi, epilettogenesi e  
progressione**



Pitkanen & Sutula, 2002

# Conseguenze dell'insulto epilettogeno morte neuronale

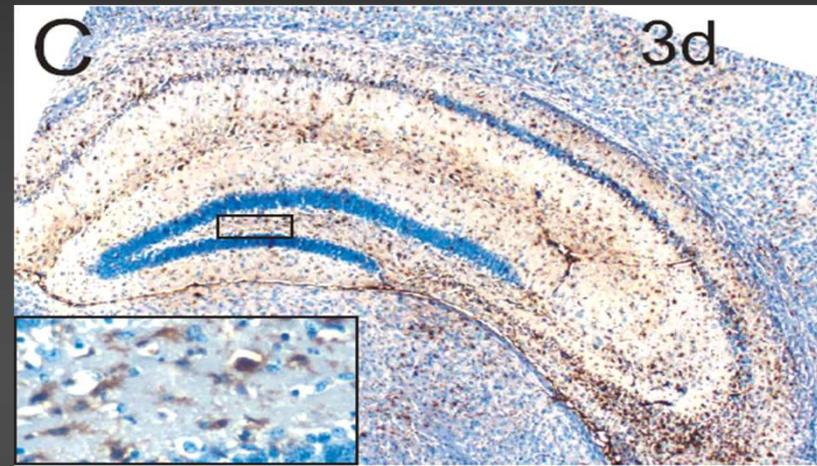
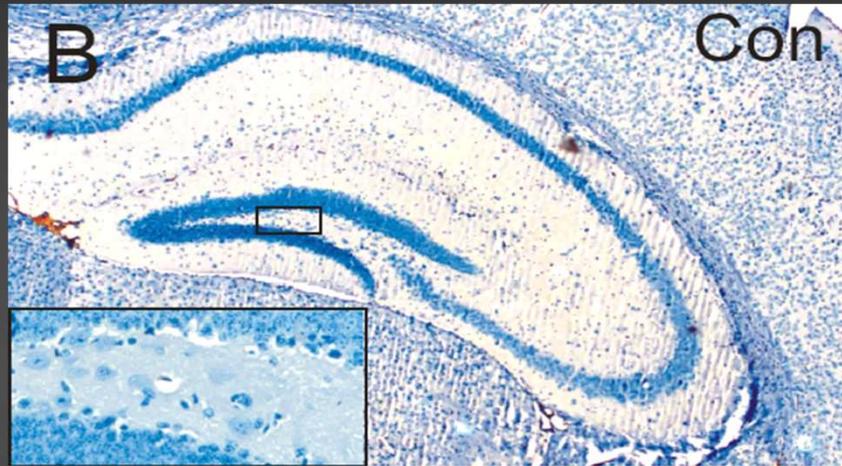


Huang et al., 2002

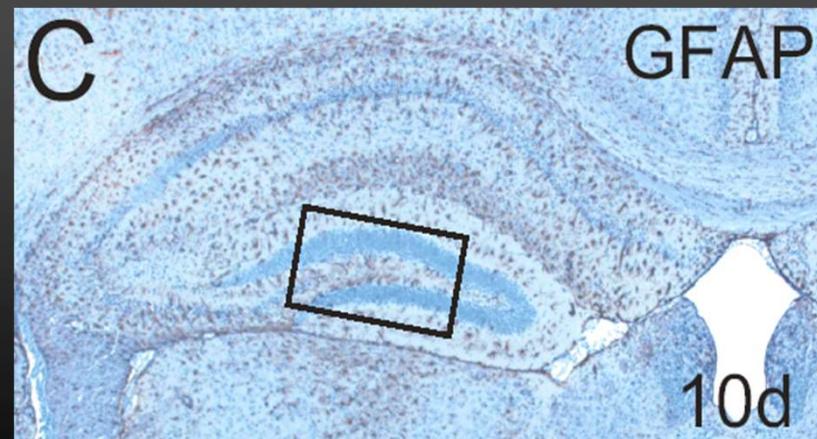
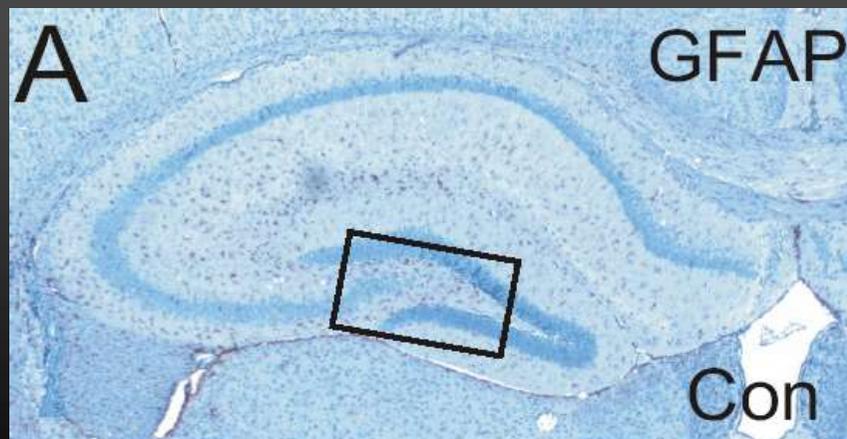
Zucchini et al., 2004

# Conseguenze dell'insulto epilettogeno microgliosi and astrogliosi

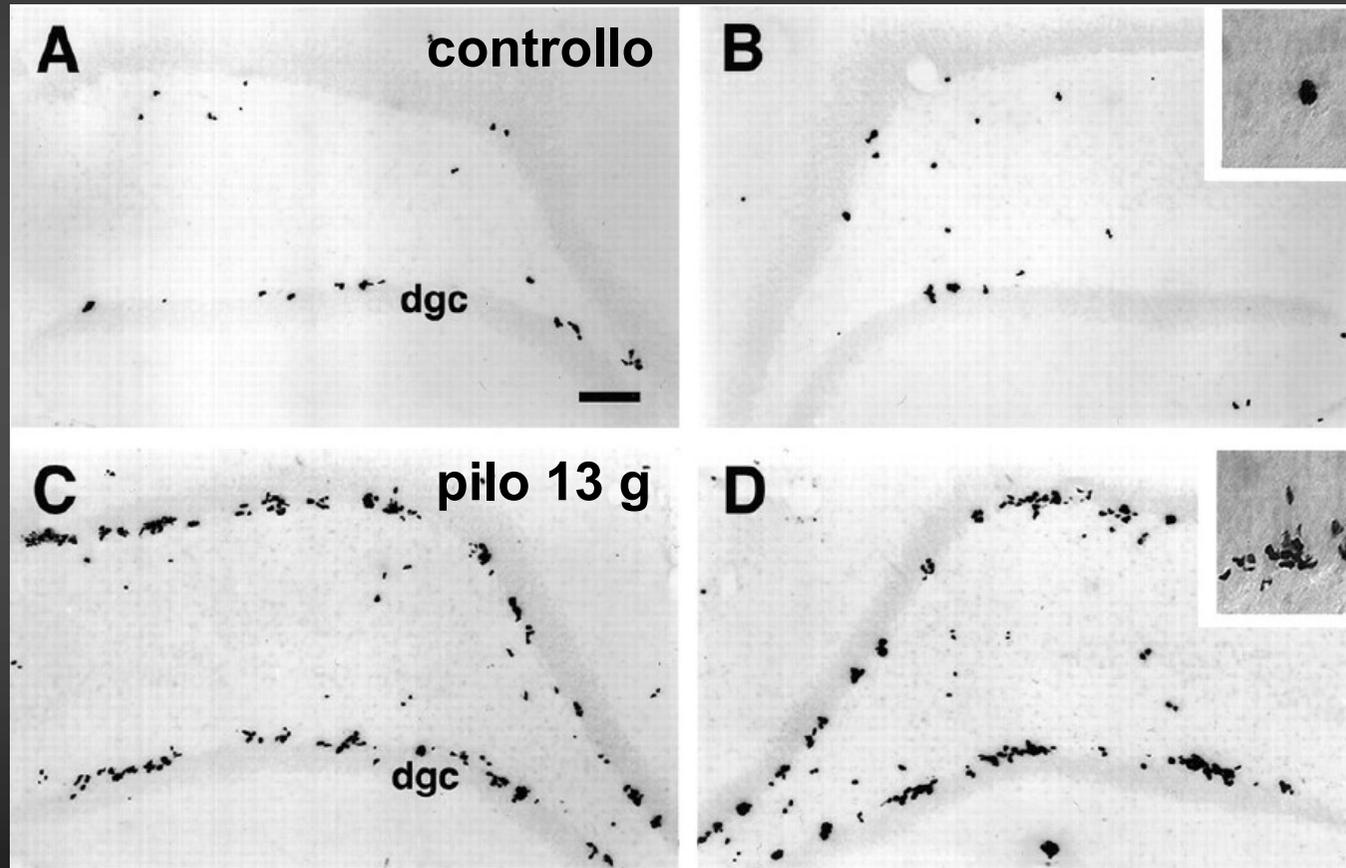
$\beta$ 2-microglobulina (microglia attivata)



GFAP (astrociti attivati)

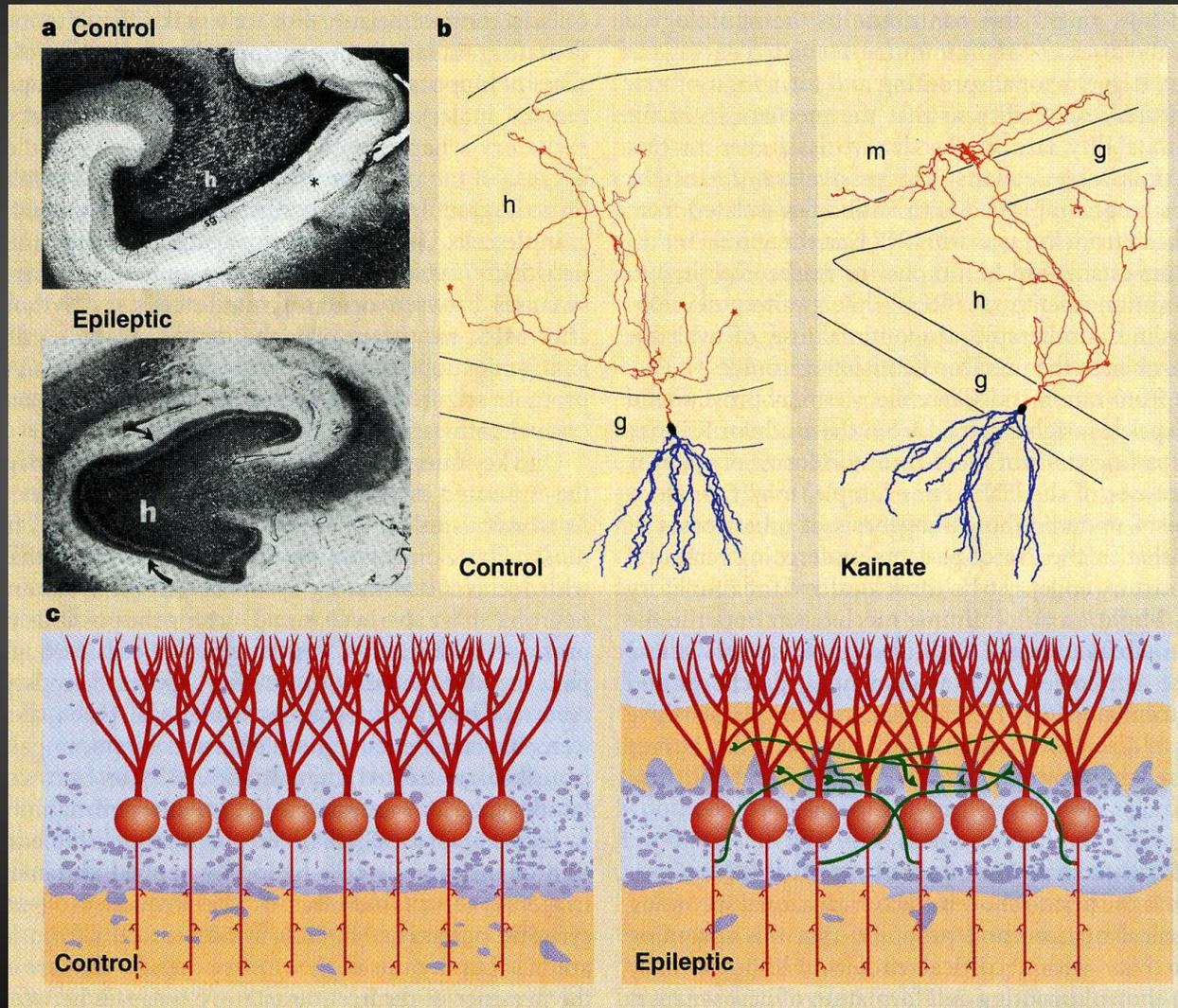


# Conseguenze dell'insulto epilettogeno neurogenesi



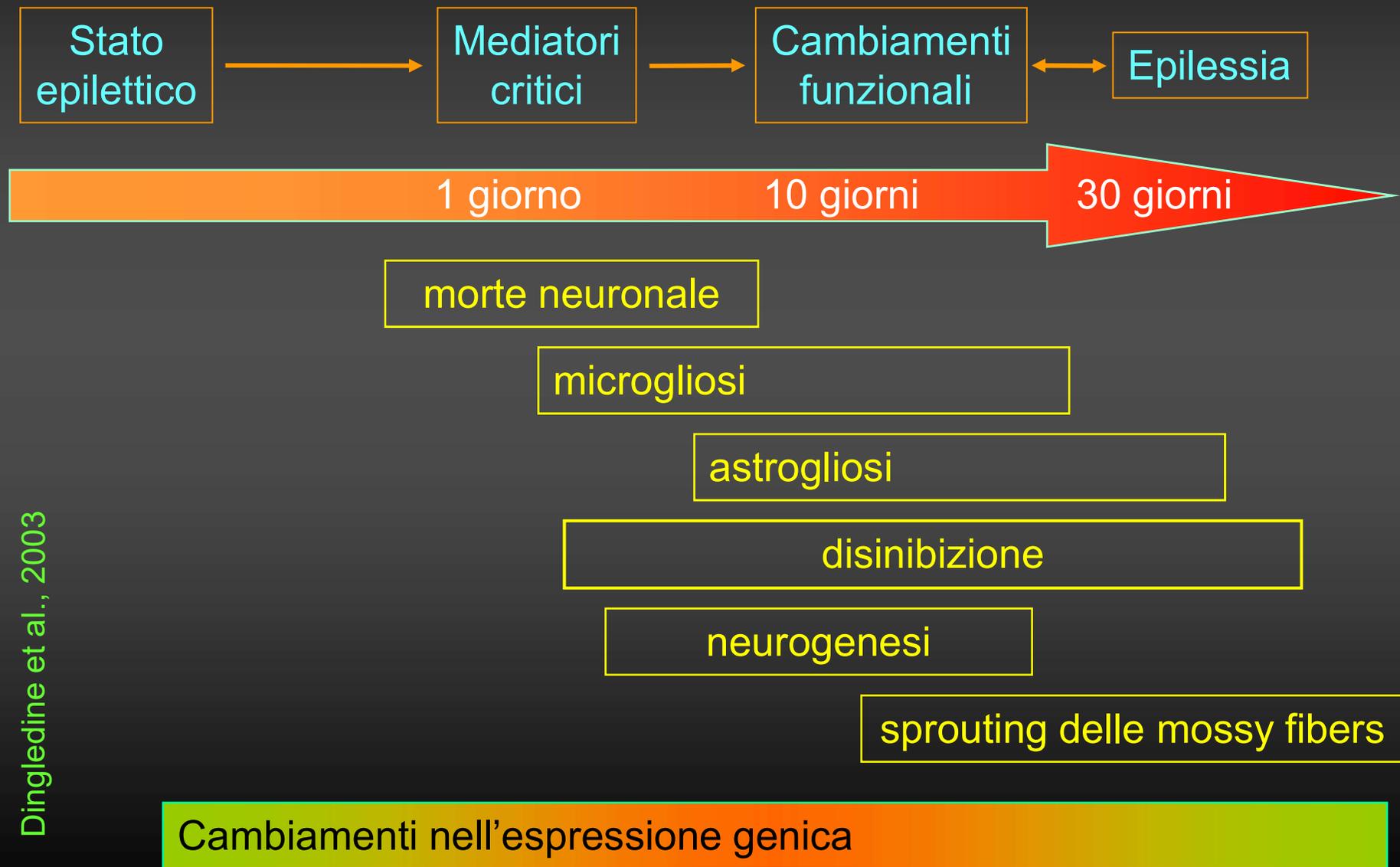
Parent et al., 1997

# Conseguenze dell'insulto epilettogeno sprouting assonale

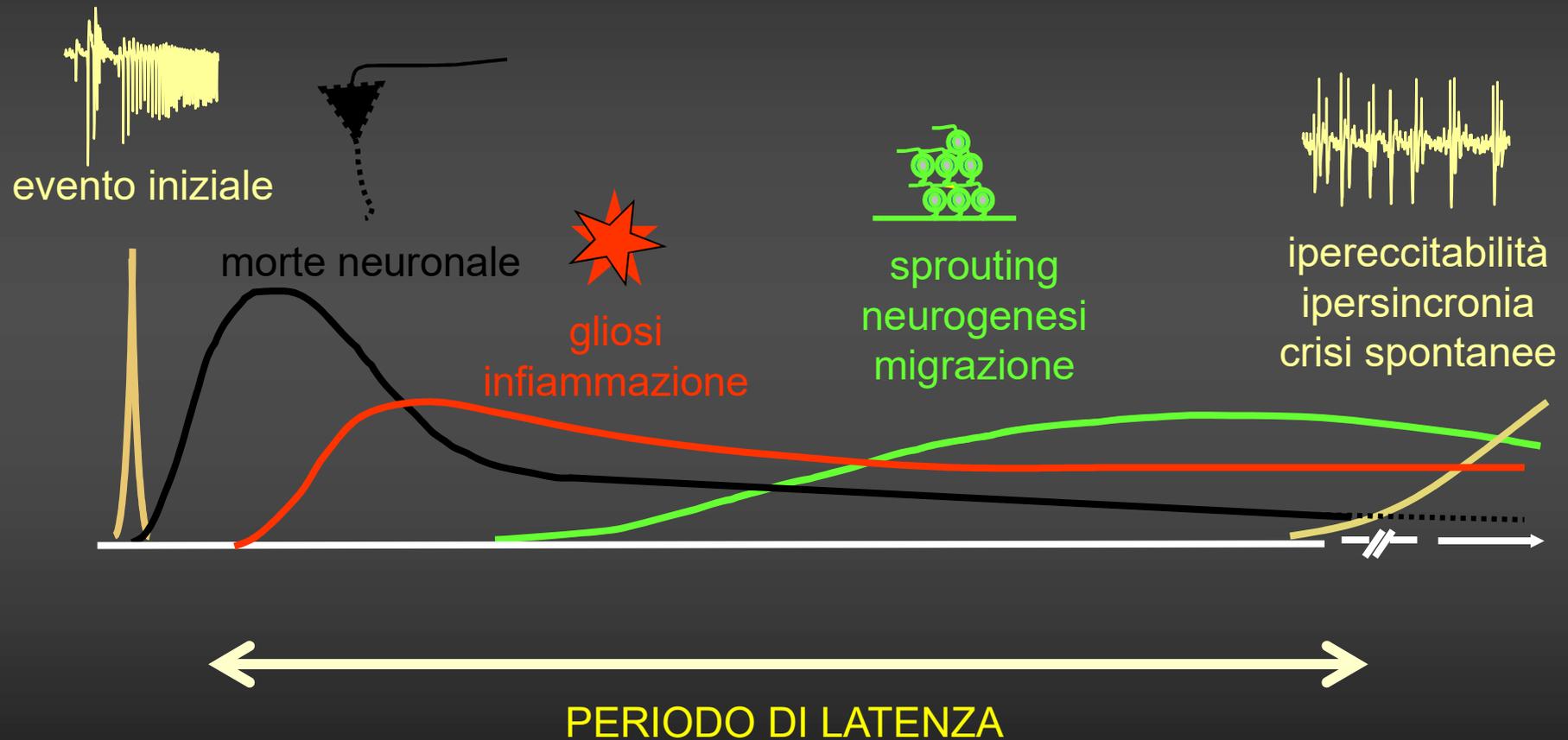


McNamara et al., 1999

# Fasi dell'epilettogenesi nel ratto e nel topo



# Quali sono le fasi dell'epilettogenesi nell'uomo?



# Questioni aperte

- **Prevenzione.** Identificazione dei fattori responsabili delle alterazioni cellulari associate ad epilettogenesi.
- **Progressione.** Si verifica sempre? Il trattamento la rallenta? Chi occorre trattare?
- **Neuroprotezione.** Quali terapie: bloccanti dei recettori glutammatergici, bloccanti dei calcio-canali, neurotrofine, cellule staminali, terapia genica?

