



IN QUESTO NUMERO:

1. NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI: FOCUS su BRIVARACETAM e INTERAZIONI FARMACOCINETICHE
2. RACCOMANDAZIONE del MINISTERO della SALUTE per la MANIPOLAZIONE delle FORME FARMACEUTICHE ORALI SOLIDE
3. AGGIORNAMENTO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sulla CARENZA del FARMACO ONGENTYS®

1. NUOVI FARMACI ANTIEPILETTICI: FOCUS su BRIVARACETAM e INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

Il **brivaracetam** (BRI, in Italia Nubivreo®, UCB Pharma S.p.A.) è uno dei farmaci antiepilettici (FAE) di più recente introduzione sul mercato, indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi parziali, con o senza generalizzazione secondaria, nei soggetti di età ≥ 4 anni. Come già ricordato (vedi n° 171 di **neuro...Pillole**), BRI è un analogo del levetiracetam (LEV), appartenente alla famiglia dei racetam, composti ad attività nootropica. Il principale meccanismo d'azione del farmaco è riconducibile al suo legame ad alta affinità e selettività per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), implicata nell'esocitosi dei neurotrasmettitori. BRI viene proposto come agente più potente ed efficace del LEV, privo di effetti negativi sulle prestazioni di apprendimento e di memoria. A differenza del LEV, scarsamente metabolizzato (24% circa della dose) ed eliminato prevalentemente per via renale, BRI viene eliminato principalmente ($> 90\%$) per via metabolica: idrolisi del gruppo ammidico a formare il corrispondente acido carbossilico (~60% dell'eliminazione) e secondariamente per idrossilazione della catena laterale propilica (~30%). L'idrolisi del gruppo ammidico è supportata dall'amidasi epatica ed extra-epatica. In vitro, l'idrossilazione di BRI è mediata principalmente dall'isoenzima CYP2C19 del citocromo P450. Entrambi i metaboliti sono ulteriormente metabolizzati a formare un acido idrossilato comune. I tre metaboliti non sono farmacologicamente attivi. Dall'analisi congiunta dei dati provenienti dagli studi clinici pre-commercializzazione è emerso che farmaci potenti induttori a largo spettro del citocromo P450, quali i FAE **carbamazepina** (CBZ), **fenitoina**, **fenobarbitale** e l'antibiotico **rifampicina** possono ridurre significativamente la biodisponibilità del BRI (*J Clin Pharmacol* 2016; 56:1591-1602; *Drug Metab Dispos* 2016; 44:792-9) (Tabella 1A). D'altro canto, il BRI non sembrerebbe esercitare effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica dei FAE co-somministrati, ad eccezione di un aumento dose-dipendente delle concentrazioni plasmatiche di **carbamazepina-epossido** (CBZ-E), metabolita attivo della CBZ (*Epilepsy Res* 2015;113:19-27; *Epilepsy Res* 2019 Dec; 158:106218.doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.106218) (Tabella 1B). Le evidenze post-commercializzazione sulle possibili interazioni farmacocinetiche con BRI sono finora limitate. L'effetto del BRI sulle

concentrazioni plasmatiche del CBZ-E è stato di recente confermato in una casistica di nove pazienti, in otto dei quali il BRI era stato sostituito al LEV, in coterapia con CBZ (*Epilepsy Res* 2019 Nov 6;159:106236.doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.106236). In tutti i soggetti è stato rilevato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di CBZ-E, dal 58 al 342% (incremento mediano, 83%). Tale aumento è stato apparentemente associato alla comparsa di effetti indesiderati (visione offuscata, diplopia, stordimento, fatica) in tre soggetti. Inoltre, la co-somministrazione di **cannabidiolo** (CBD), agente autorizzato il mese scorso anche in Europa nella terapia aggiuntiva delle sindromi di Lennox-Gastaut e di Dravet (vedi n° 209 di **neuro...Pillole**), è stata associata ad un incremento considerevole, dal 95 al 280% delle concentrazioni plasmatiche di BRI in una casistica di cinque soggetti (*Epilepsia* 2019; 60:e74-e77). In due pazienti sono stati segnalati effetti indesiderati di media severità (diarrea in un caso e sonnolenza nell'altro) potenzialmente riconducibili al BRI. Gli autori ipotizzano che il meccanismo sotteso all'interazione possa essere in parte determinato dall'inibizione dell'isoenzima CYP2C19 da parte del CBD (vedi n° 185 di **neuro...Pillole**). Tuttavia l'entità dell'incremento osservato è molto elevata e suggerisce che ulteriori meccanismi potrebbero essere implicati. Nell'insieme i dati disponibili indicano che il BRI, a differenza del LEV, presenta il rischio di interazioni metaboliche di possibile rilevanza clinica. La conoscenza di tali interazioni è importante nella ottimizzazione della terapia in ciascun paziente.

TABELLA 1A. EFFETTO DELLE COTERAPIE SULLA BIODISPONIBILITÀ DEL BRIVARACETAM

FARMACO CO-SOMMINISTRATO	BIODISPONIBILITÀ BRIVARACETAM	MECCANISMO SOTTESO
Carbamazepina	↓ (26%)	Induzione isoforme citocromo P450
Fenitoina	↓ (21%)	
Fenobarbitale	↓ (19%)	
Rifampicina	↓ (45%)	
Cannabidiolo	↑ (95-280%)	Inibizione isoforma CYP2C19?

TABELLA 1B. EFFETTO DEL BRIVARACETAM SULLA BIODISPONIBILITÀ DELLE TERAPIE CONCOMITANTI

FARMACO CO-SOMMINISTRATO	BIODISPONIBILITÀ	MECCANISMO SOTTESO
Carbamazepina	↑ CBZ-E (100%)	Inibizione enzima epossido-idrolasi

A cura di **Manuela Contin**

2. RACCOMANDAZIONE del MINISTERO della SALUTE per la MANIPOLAZIONE delle FORME FARMACEUTICHE ORALI SOLIDE

Segnaliamo questo mese la **Raccomandazione n. 19** rilasciata l'ottobre scorso dal Ministero della Salute che fornisce indicazioni per la **manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide**, *“nei casi in cui non sia possibile somministrarle integre e quando le attività di allestimento non siano effettuate dalla Farmacia”*. Come specificato nel documento, per manipolazione si intende: la divisione di compresse; la triturazione, frantumazione, polverizzazione di compresse; l'apertura di capsule. In particolari situazioni, come nel caso di bambini ed anziani, soggetti disfagici, soggetti in nutrizione enterale, soggetti con ridotta *compliance*, non sempre è possibile somministrare forme farmaceutiche orali solide integre. In tali circostanze, qualora non sia possibile utilizzare un medicinale di origine industriale oppure allestire un preparato magistrale, può essere necessario ricorrere alla manipolazione di tali preparazioni. Il documento ricorda che *“prima di procedere alla manipolazione delle forme farmaceutiche orali solide occorre conoscere i rischi che tale intervento può comportare e accertarsi che non venga modificata la composizione del farmaco al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza per i pazienti e per gli operatori sanitari”*. Da un lato infatti la manipolazione delle forme farmaceutiche contenenti sostanze cancerogene, allergeniche o principi attivi pericolosi può esporre gli operatori sanitari e/o il paziente a rischi correlati al contatto/inalazione della polvere ottenuta. D'altro canto non bisogna trascurare il rischio di modificare l'efficacia del farmaco a causa di: alterata stabilità del principio attivo; variazioni della farmacocinetica; variazioni nel dosaggio somministrato. Viene ricordato che non si deve procedere alla manipolazione di:

- capsule molli, a causa dell'impossibilità di un prelievo accurato e completo della dose;
- compresse/capsule con rivestimento gastroresistente (il principio attivo può essere inattivato dall'acidità gastrica e perdere efficacia);
- compresse e capsule a rilascio prolungato/modificato (il principio attivo non viene rilasciato gradualmente, ma reso disponibile tutto immediatamente con potenziale comparsa di effetti tossici per sovradosaggio).

Inoltre, occorre valutare:

- la compatibilità del prodotto con la via di somministrazione: ad esempio, se la triturazione è necessaria per la somministrazione attraverso sonda per nutrizione enterale bisogna attenersi alle indicazioni relative all'utilizzo dei dispositivi per tale tipo di somministrazione;
- l'eventuale ricorso a coadiuvanti di assunzione come addensanti, acqua gelificata, omogeneizzati, sempre se compatibili con lo specifico farmaco.

Sconsigliata la contemporanea triturazione di più principi attivi.

Per saperne di più:

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2892_allegato.pdf.

A cura di Manuela Contin

3. AGGIORNAMENTO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sulla CARENZA del FARMACO ONGENTYS®

Ongentys®, a base del principio attivo **opicapone**, è un farmaco appartenente alla classe degli inibitori della catecol-O-metiltransferasi (COMT), enzima coinvolto nel metabolismo sia periferico che centrale della levodopa. È indicato come terapia aggiuntiva alle combinazioni di levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi *“in pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni”* (vedi n° 186 di **neuro...Pillole**). Nel mese scorso la casa farmaceutica produttrice Bial Portela & C. S.A. ha comunicato all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) lo stato di carenza di Ongentys®, indicando come motivo della carenza i problemi produttivi che hanno riguardato il sito di produzione del principio attivo e come date presunte di inizio e fine della carenza rispettivamente il 6 novembre 2019 e il 15 gennaio 2020. Con un comunicato del 4 novembre scorso AIFA ha annunciato di *“aver disposto il blocco temporaneo delle esportazioni di tutte le confezioni del medicinale, per garantire la disponibilità di quantitativi sufficienti a rispondere alle esigenze di cura di tutti i pazienti (Determina AIFA 1635/2019)”*. Agli operatori sanitari viene raccomandato in questa fase *“di non avviare nuovi cicli terapeutici a base di Ongentys® e di valutare la possibilità della prescrizione di alternative terapeutiche, in accordo con le Linee Guida dell'Accademia LIMPE-DISMOV (<https://www.accademia.limpedismov.it/page/linee-guida>)”*. Per i trattamenti già avviati, occorre valutare l'opportunità della sostituzione temporanea con altri medicinali della stessa classe terapeutica.

Per saperne di più: <https://www.aifa.gov.it/-aggiornamento-sulla-carenza-del-farmaco-ongenty-1>.

A cura di Manuela Contin

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
Via Foscolo 7, 40123 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contin

Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, UOC Clinica Neurologica
Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna
IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna

Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<http://www.dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06