



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMEDICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 201
28 gennaio 2019
Anno XIX

IN QUESTO NUMERO:

1. EFFETTO dell'ETA' e del SESSO sulla BIODISPONIBILITÀ degli AGONISTI DOPAMINERGICI nei PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON
2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE fra ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI e FARMACI ANTIEPILETTICI
3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE sul RISCHIO di ERRORI nella SOMMINISTRAZIONE di SODIO OXIBATO (XYREM®) 500 MG/ML SOLUZIONE ORALE a CAUSA di SCOLORIMENTO delle TACCHE GRADUATE sulla SIRINGA

1. EFFETTO dell'ETA' e del SESSO sulla BIODISPONIBILITÀ degli AGONISTI DOPAMINERGICI nei PAZIENTI con MALATTIA di PARKINSON

Gli agonisti dopaminergici (DA) non ergolinici occupano un ruolo importante nella terapia della Malattia di Parkinson (MP). Sul mercato sono disponibili due farmaci per uso orale, il pramipexolo (PRA) ed il ropinirolo (ROP), in formulazioni a rilascio sia standard, sia prolungato, ed uno per via transdermica (formulazione in cerotto), la rotigotina (ROT). Si tratta di farmaci la cui caratterizzazione dal punto di vista farmacocinetico clinico è carente, riconducibile in gran parte a studi su piccoli gruppi di volontari sani o agli studi clinici autorizzati (Tabella 1).

TABELLA 1. CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DEGLI AGONISTI DOPAMINERGICI

Farmaco	t _{max} (ore)	t _{1/2} (ore)	Biodisponibilità (%)	Eliminazione metabolica	Dosi indicate (mg/die)
Ropinirolo	1-2	4-6	~50	Sì, citocromo P450, isoforma CYP1A2	3-24
Pramipexolo	1-3	7-12	90	No, 80% immodificato nelle urine	0,7-4,5
Rotigotina	12-25	5-7	37	Sì, citocromo P450, varie isoforme, principale CYP2C19	2-16

Ne consegue un utilizzo dei DA basato su di un approccio empirico, per "prove ed errori", che nell'esperienza clinica ha evidenziato una serie di effetti indesiderati potenzialmente gravi, in parte dose-dipendenti, sia a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, sedazione), sia a livello psichiatrico (allucinazioni, gioco d'azzardo patologico, comportamenti compulsivi), cardiologico (scompenso cardiaco), circolatorio e metabolico (edema degli arti inferiori, aumento di peso) (*Drugs* 2014;23:387-410). L'impiego proposto in clinica di dosi sostanzialmente fisse, non

individualizzate dei DA, non tiene conto dei possibili effetti esercitati sulla biodisponibilità di questi agenti da variabili quali età, sesso, funzionalità renale, coterapie e si traduce, a parità di dose, in un'ampia variabilità nella risposta clinica e nella comparsa degli effetti indesiderati nei pazienti trattati. Questi aspetti sono stati indagati dal nostro Laboratorio di Neurofarmacologia clinica mediante uno studio prospettico, di recente pubblicazione (<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.007>). Centosettantotto pazienti con MP sono stati arruolati per lo studio (91 in terapia cronica da almeno 3 mesi con PRA, 50 con ROP e 37 con ROT). Il prelievo per la misura delle concentrazioni plasmatiche dei DA è stato effettuato ad una distanza mediana di 18 ore dall'ultima somministrazione del farmaco. Dall'analisi è emersa un'ampia variabilità intersoggetto nelle concentrazioni plasmatiche per tutti e tre i DA, a parità di dose giornaliera. Fra i dati più rilevanti, l'età è risultata correlata positivamente alle concentrazioni plasmatiche (C) del PRA, corrette per la dose pro chilo giornaliera (C/D) [(ng/mL)/(mg/kg/die)]: tale rapporto è risultato maggiore di circa il 70% nei pazienti di età ≥65 anni rispetto ai pazienti di età <65 (158 vs 94, p<0,001). Si tratta di un dato in parte atteso, considerando che il PRA è eliminato principalmente per via renale (Tabella 1) e che tale funzione si riduce con l'invecchiamento in relazione alla diminuita velocità di filtrazione glomerulare (GFR). Dai nostri risultati, un deficit di funzionalità renale lieve-moderato (GFR<60 mL/min/1.73 m²) è risultato associato a valori circa raddoppiati del rapporto C/D in un sottogruppo di soggetti ultrasessantacinquenni. Dal punto di vista pratico, la misura della creatinina plasmatica all'inizio del trattamento con PRA e il suo controllo periodico nel corso del trattamento a lungo termine potrebbe essere d'aiuto nell'ottimizzazione della posologia in ciascun soggetto. Al contrario del PRA, l'età non è risultata correlata al rapporto C/D di ROP e ROT. Non è stata inoltre rintracciata una differenza significativa nel rapporto C/D in base al sesso per nessuno dei tre DA. Come sottolineato nel lavoro, si tratta delle prime informazioni sulla farmacocinetica dei DA ottenuti in una popolazione di pazienti "reali", nella abituale pratica clinica. **A cura di Manuela Contin**

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE fra ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI e FARMACI ANTIEPILETTICI

I farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) sono stati sviluppati con l'intento di rendere disponibili degli agenti con caratteristiche di sicurezza migliori rispetto agli anticoagulanti antagonisti della vitamina K, con un meccanismo d'azione che ne renda più semplice la gestione e ne riduca le interazioni farmacologiche [G Ital Cardiol 2015;16 (11 Suppl 1):3S-16S].

TABELLA 2. FARMACOCINETICA DEGLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

Farmacocinetica	Dabigatran exilato (Pradaxa®)	Rivaroxoban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
t _{max} (ore)	0,5-2	2 - 4	~ 3	1-2
t _{1/2} (ore)	12-14	7-11	12	9-10
Legame proteine plasmatiche (%)	~ 30	>90	93	55
Assorbimento intestinale	Mediato da P-gp	Mediato da P-gp	Mediato da P-gp	Mediato da P-gp
Metabolismo (%)	~ 20 (no citocromo P450)	~ 65 (CYP3A4, CYP2J2)	73 (CYP3A4)	50 (idrolisi, carbossil-esterasi 1; ossidazione, CYP3A4/5 (<10%))
Escrezione (%)	Renale (80)	Renale (35)	Renale (27)	Renale (50)
Biodisponibilità (%)	3-7 (il cibo rallenta t _{max})	> 80 (col cibo); < 65 (senza cibo)	50 (non influenzata dal cibo)	62 (il cibo aumenta C _{max})

A differenza degli antagonisti della vitamina K, i DOAC inibiscono selettivamente un solo fattore della cascata coagulativa, la trombina (dabigatran) o il fattore x attivato (rivaroxoban, apixaban, edoxaban). Trovano indicazione, fra l'altro, nella prevenzione primaria e secondaria dell'ictus ischemico in soggetti con fibrillazione atriale. Considerando che ictus e disturbi cerebrovascolari rappresentano la principale causa di crisi epilettiche negli anziani, non è infrequente l'utilizzo concomitante di DOAC e farmaci antiepilettici (FAE) in questa fascia di popolazione, con il rischio associato di interazioni farmacocinetiche potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico. Questa tematica è stata affrontata in una rassegna di recente pubblicazione (*Front Neurol 2018 Dec 7;9:1067.doi: 10.3389/fneur.2018.01067*). In sintesi, alcune delle informazioni più rilevanti che emergono dalla revisione dei dati disponibili:

- Mancano studi che abbiano affrontato in maniera sistematica le possibili interazioni DOAC-FAE. Le uniche evidenze fanno riferimento a singoli *case report*.

- I FAE di vecchia generazione, potenti induttori del citocromo P450 e dell'attività della glicoproteina (P-gp), quali fenitoina (PHT), fenobarbitale (PB), carbamazepina (CBZ) possono interagire con i DOAC sia a livello dell'assorbimento, sia metabolico, determinandone una minor biodisponibilità con conseguente riduzione dell'attività antitrombotica. Anche l'oxcarbazepina, considerato FAE induttore "moderato" del citocromo P450, è stato associato ad una segnalazione di ridotta efficacia del rivaroxoban clinicamente rilevante (*Clin Pract 2015;5:788*).

- Dubbia l'interpretazione di una possibile interazione fra acido valproico e rivaroxoban, risultante in un potenziamento e prolungamento dell'attività del DOAC, complicata dalla ridotta funzionalità renale della paziente descritta (*Heart Lung 2014; 43:262-3*).

- Non vi sono segnalazioni di interazioni fra nuovi FAE e DOAC. Da un punto di vista teorico, FAE quali lamotrigina, pregabalin, gabapentin che non interagiscono né con il citocromo P450, né con la P-gp, potrebbero essere usati in sicurezza. Da ricordare che topiramato e rufinamide, a dosi >400 mg/die e il perampanel, a dosi >8 mg/die possono esercitare un'induzione sia pur moderata dell'isoenzima CYP3A4, coinvolto principalmente nel metabolismo di rivaroxoban e apixaban (Tabella 2). Per il levetiracetam, possibile induttore e substrato della P-gp (*Adv Drug Deliv Rev 2012;64:930-42*) la sicurezza in associazione con DOAC deve essere approfondita.

Indicazione cruciale, al di là delle potenziali interazioni farmacocinetiche con qualsiasi terapia concomitante, è quella di evitare dabigatran quando la velocità di filtrazione glomerulare è inferiore a 50-60 mL/min. Anche se per gli altri DOAC il grado di eliminazione renale è inferiore (Tabella 2), è necessaria comunque molta cautela in soggetti con ridotta funzionalità renale (*Focus Farmacovigilanza 2014,81:1*).

A cura di Manuela Contin

3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE sul RISCHIO di ERRORI nella SOMMINISTRAZIONE di SODIO OXIBATO (XYREM®) 500 MG/ML SOLUZIONE ORALE a CAUSA di SCOLORIMENTO delle TACCHE GRADUATE sulla SIRINGA

Con una Nota Informativa Importante divulgata il mese scorso, la casa farmaceutica UCB Pharma ha reso noto di aver ricevuto segnalazioni di scolorimento dell'inchiostro delle tacche graduate sulla siringa dosatrice fornita con la formulazione di Xyrem® (sodio oxibato) 500 mg/ml soluzione orale. Lo Xyrem® è indicato per il trattamento della narcolessia con cataplessia in pazienti adulti (vedi n° 200 di *neuro...Pillole*). Nel documento si avverte che "lo scolorimento delle tacche graduate potrebbe portare ad un sovradosaggio o sottodosaggio, con la possibilità di eventi avversi o mancanza di efficacia, sebbene ad oggi non siano stati segnalati tali eventi". Per saperne di più:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Xyrem_DHPC_21.12.2018.pdf Copyright AIFA © *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