



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 132
29 ottobre 2012
Anno XII

neuro...Pillole diventa Notiziario del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie

Annunciamo da questo numero un'importante novità: **neuro...Pillole**, già Notiziario del Dipartimento di Scienze Neurologiche diventa, con l'attivazione dei nuovi Dipartimenti dell'Alma Mater a seguito dell'applicazione della Riforma Gelmini (Legge 240/10), Notiziario del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie.

Ricordiamo brevemente che **neuro...Pillole** nasce nel 2000 come Bollettino interno d'informazione sui farmaci e le terapie prevalentemente neurologiche, indipendente dall'industria farmaceutica, rivolto al personale dapprima della Clinica Neurologica e successivamente del Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Università di Bologna. Nel 2006 **neuro...Pillole** viene registrato come Notiziario del Dipartimento di Scienze Neurologiche presso il Tribunale di Bologna, e diventa accessibile a tutto il pubblico.

In questi anni i suggerimenti, l'interesse e gli apprezzamenti dei colleghi del Dipartimento sono stati di grande aiuto nel portare avanti questa iniziativa d'informazione, pur con risorse limitate. Confidiamo che il Notiziario possa suscitare interesse anche nei nuovi colleghi, coi quali speriamo di poter interagire in futuro affinché **neuro...Pillole** diventi uno strumento di comunicazione il più possibile condiviso fra le diverse componenti del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie.

La Redazione

IN QUESTO NUMERO:

1. **NUOVI AGENTI TERAPEUTICI nel TRATTAMENTO delle EPILESSIE: FOCUS sul PERAMPANEL**
2. **PRAMIPEXOLO e RISCHIO di SCOMPENSO CARDIACO: L'AVVISO della FOOD AND DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE**
3. **IL SITO WEB: "COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH"**

1. NUOVI AGENTI TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DELLE EPILESSIE: FOCUS SUL PERAMPANEL

Ci occupiamo questo mese del **perampanel** (Fycopma®, Eisai, UK) uno dei farmaci antiepilettici (FAE) di ultima generazione indicato "per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti affetti da epilessia di età pari o superiore a 12 anni". Il farmaco ha ottenuto nel luglio 2012 l'autorizzazione alla commercializzazione dall'Agenzia europea del farmaco, valida in tutti i paesi dell'Unione Europea. Il meccanismo d'azione antiepilettica del perampanel (PER) nell'uomo non è del tutto chiarito: sulla base dei risultati di studi *in vitro* il farmaco viene proposto come antagonista non competitivo, selettivo dei recettori ionotropici del glutammato di tipo "AMPA" a livello postsinaptico. Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel sistema nervoso centrale, implicato in diversi disturbi neurologici causati da ipereccitazione neuronale, ed i recettori AMPA rivestono, fra gli altri, un ruolo centrale nella generazione e propagazione delle crisi epilettiche (*Neurotherapeutics* 2007;4:18-61). Come antagonista del recettore AMPA il perampanel agirebbe sulle crisi epilettiche bloccando gli effetti del glutammato. Dal punto di vista **farmacocinetico** i dati disponibili sono lacunosi, ricavati sia da studi in volontari sani, sia da popolazioni di pazienti con diverse

patologie, dall'epilessia alla malattia di Parkinson (ricordiamo a questo proposito che il farmaco è stato sperimentato in questo ambito fino a studi di Fase III, interrotti per insufficienti evidenze d'efficacia clinica). Dalle informazioni ricavabili dal *foglietto illustrativo del farmaco* e da una rassegna sui FAE di più recente sviluppo (*Epilepsy Res* 2010;92:89-124), l'assorbimento di PER è rapido (vedi **Tabella**); il cibo può rallentare l'assorbimento ma non sembra influenzarne l'entità.

PERAMPANEL: CARATTERISTICHE CINETICHE	
Tempo di concentrazione plasmatica al picco (ore)	0.5-2
Emivita di eliminazione plasmatica (ore)	105 (↓↓ da induttori isoenzima CYP3A4)
Biodisponibilità orale (%)	?
Legame alle proteine plasmatiche (%)	95
Eliminazione	Metabolica: ossidazione (CYP3A4) + glucuronazione
Dose giornaliera suggerita (mg/die)	4-12

Perampanel viene metabolizzato per ossidazione primaria e successiva glucuronazione. Da studi *in vitro* il metabolismo ossidativo sarebbe mediato principalmente dall'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, ma altre vie metaboliche potrebbero essere coinvolte. Dalle analisi farmacocinetiche di

popolazione di dati combinati di studi di Fase I, l'emivita di eliminazione plasmatica ($t_{1/2}$) media di PER è molto lunga, intorno alle 105 ore. L'eliminazione del PER è significativamente accelerata dai FAE induttori dell'isoenzima CYP3A4, con conseguente riduzione delle concentrazioni plasmatiche del farmaco, nell'ordine di circa 3 volte in caso di co-somministrazione con carbamazepina e di 2 volte con fenitoina e oxcarbazepina. Il perampanel dal suo canto sembrerebbe possedere, sulla base di studi *in vitro*, deboli effetti sia inibitori, nei confronti degli isoenzimi CYP2C8 e UGT1A9, sia induttori (CYP3A4/5). Alla dose di 12 mg/die PER può ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche dei contraccettivi orali estroprogestinici, per cui un contraccettivo supplementare affidabile è raccomandato. Gli effetti indesiderati più comuni associati a PER nel corso degli studi clinici sono stati capogiri, cefalea, sonnolenza, irritabilità, affaticamento, cadute ed atassia. Fycompa® è disponibile in compresse da 2 milligrammi, da assumere come dose singola al momento di coricarsi; viene consigliato di ingerire le compresse intere con un bicchiere d'acqua, senza masticarle o frantumarle.

Per saperne di più:

- French JA, et al. *Neurology* 2012; 7:589-96;
- French JA, et al. *Epilepsia* 2012 Aug 20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x.

A cura di Manuela Contin

2. PRAMIPEXOLO e RISCHIO di SCOMPENSO CARDIACO: L'AVVISO della FOOD and DRUG ADMINISTRATION STATUNITENSE

Con un avviso del 19 settembre scorso (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm319779.htm>), la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha comunicato che l'analisi dei dati clinici post-commercializzazione presentati dal produttore del farmaco e di due studi epidemiologici di recente pubblicazione sembrerebbe suggerire una possibile associazione fra uso di **pramipexolo** (PRA), dopamino agonista non-ergot derivato largamente utilizzato nella terapia della malattia di Parkinson (MP), e **aumentato rischio di scompenso cardiaco**. In particolare, dallo studio condotto su 26.814 soggetti trattati con farmaci anti-MP fra il 1997 ed il 2009 inseriti nel General Practice Research Database (GPRD) britannico (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:34-41), sarebbe emerso un aumentato rischio di scompenso cardiaco fra gli utilizzatori di dopamino agonisti rispetto ai non utilizzatori (rischio relativo-RR, 1,58), ed in particolare con l'uso di PRA (1,86) e cabergolina (2,07), agonista dopaminergico ergotaminico. Dal secondo studio (*Pharmacol Res* 2012;65:358-64), condotto su una popolazione di pazienti con MP, nuovi utilizzatori di dopamino agonisti (n=11.151) o levodopa (n=14.308) inseriti in 4 banche dati in Gran Bretagna, Olanda ed Italia, l'uso di dopamino agonisti ergot-derivati non è risultato associato ad un aumentato rischio di insufficienza cardiaca rispetto all'uso di levodopa. Fra i dopaminergici non ergotaminici, solo il PRA era associato ad un aumento del rischio relativo (1,61)

di insufficienza cardiaca rispetto all'uso di levodopa. Tale aumento era presente solo entro i primi 3 mesi di terapia e nei pazienti di età ≥ 80 anni. La FDA, sottolineando alcuni dei limiti metodologici dei due studi (eterogeneità degli utilizzatori di PRA inclusi nel primo studio, mancanza di criteri di validazione nella diagnosi di scompenso cardiaco per entrambi gli studi) **non arriva alla conclusione che PRA aumenti il rischio di insufficienza cardiaca**, e comunica che sta continuando ad analizzare i dati sulla sicurezza del PRA, d'intesa con la casa produttrice. Ai pazienti viene consigliato di contattare il proprio medico in caso d'insorgenza di sintomi d'insufficienza cardiaca, quali difficoltà respiratorie, edema a livello dei piedi, delle caviglie, delle gambe e dell'addome, astenia, tachicardia o alterazione del battito cardiaco. Ricordiamo che la comparsa di edemi agli arti inferiori è un possibile effetto indesiderato del PRA (vedi n° 77 di *neuro...Pillole*), riportato sul foglietto illustrativo del farmaco.

A cura di Manuela Contin

3. IL SITO WEB: "COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH"

La "**Comparative Effectiveness Research (CER)**" (termine che potremmo tradurre in "ricerca comparativa sull'efficienza") si occupa della conduzione e della sintesi di studi di confronto tra diverse strategie e tipi di intervento per prevenire, diagnosticare, trattare o monitorare alterazioni patologiche dello stato di salute. La ricerca comparativa ha lo scopo di informare i pazienti, i fornitori di servizi ed i decisori politici su quali interventi siano più "efficienti", per quali pazienti ed in quali specifiche condizioni di somministrazione, fornendo la base scientifica alla valutazione delle tecnologie sanitarie. La CER utilizza spesso protocolli diversi dallo studio controllato randomizzato, avendo come scopo primario l'efficacia degli interventi nelle reali condizioni di uso. I National Institutes of Health (NIH) statunitensi hanno dedicato fondi a questo tipo di ricerca (<http://www.nlm.nih.gov/hsrinfo/cer.html>) e strumenti specifici per lo sviluppo e la valutazione della CER sono stati preparati da istituzioni (<http://www.pcori.org>) e gruppi di ricercatori (<http://www.graceprinciples.org>).

A cura di Fiorenzo Albani

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 Fiorenzo Albani, Manuela Contin, Giovanna Lopane, Roberto Riva; **Segreteria di redazione** Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Via Foscolo 7- 40123 Bologna

Tel: 0512092750; Fax: 0512092751

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