



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 171
27 Aprile 2016
Anno XVI

IN QUESTO NUMERO:

1. **APPROVATO in EUROPA e negli STATI UNITI il NUOVO FARMACO ANTIEPILETTICO BRIVARACETAM (BRIVIACT®)**
2. **SISTEMI di MISURA per la VALUTAZIONE della POSTURA, del CAMMINO e dell'EQUILIBRIO nella MALATTIA di PARKINSON: CRITICHE e RACCOMANDAZIONI**
3. **NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE su AVVERTENZE SPECIALI e PRECAUZIONI d'IMPIEGO RIGUARDANTI l'APOMORFINA (APOFIN®, APOFIN STYLO®)**

1. APPROVATO in EUROPA e negli STATI UNITI il NUOVO FARMACO ANTIEPILETTICO BRIVARACETAM (BRIVIACT®)

Nei mesi scorsi le agenzie regolatorie dei farmaci europea (EMA) e statunitense (FDA) hanno approvato il farmaco antiepilettico **brivaracetam (BRI)** (Briviact®, UCB S.A., Belgio) come "terapia aggiuntiva per il trattamento delle crisi parziali, con o senza generalizzazioni secondarie, nei pazienti con epilessia di oltre 16 anni di età". Il farmaco sarà disponibile nelle formulazioni in compresse, a diversi dosaggi, ed in soluzione per uso sia orale che per infusione. Brivaracetam è un analogo del levetiracetam, già da tempo utilizzato nel trattamento delle epilessie, appartenente alla famiglia dei **racetam**, composti ad attività nootropica. Il principale meccanismo d'azione del farmaco sarebbe riconducibile al suo legame ad alta affinità e selettività per la proteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A), glicoproteina trans-membrana trovata a livello presinaptico nei neuroni e nelle cellule endocrine, implicata nell'esocitosi dei neurotrasmettitori. I dati ricavati dalle sperimentazioni animali in modelli di epilessie sembrerebbero suggerire un'attività ad ampio spettro del BRI, con una potenza ed efficacia superiore a quella del levetiracetam, e priva di effetti negativi sulle prestazioni di apprendimento e di memoria (*Epilepsy Res 2013;103:2-30*).

BRIVARACETAM: CARATTERISTICHE CINETICHE

Tempo di concentrazione plasmatica al picco (ore)	~ 1
Emivita di eliminazione plasmatica (ore)	~ 8
Biodisponibilità orale (%)	100
Legame alle proteine plasmatiche (%)	≤ 20
Eliminazione (%)	Metabolica: 90 Renale: 10
Dose giornaliera suggerita (mg/die)	50-200

Dal punto di vista **farmacocinetico**, BRI presenta una cinetica lineare, ed assorbimento orale completo, con una biodisponibilità assoluta del 100% (**Tabella**). L'eliminazione avviene principalmente per via metabolica, sia mediante

idrolisi (~60%), supportata dall'enzima amidasi, epatica ed extra-epatica, sia per idrossilazione epatica (~30%), mediata dall'isoenzima CYP2C19. I metaboliti sono inattivi e non si accumulano nel plasma. Le concentrazioni plasmatiche di BRI potrebbero aumentare in caso di co-somministrazione con forti inibitori dell'enzima CYP2C19 (ad esempio, fluconazolo, antifungino e fluvoxamina, antidepressivo). Farmaci antiepilettici (FAE) potenti induttori degli isoenzimi del citocromo P450, quali carbamazepina (CBZ), fenitoina e fenobarbitale, possono ridurre del 20-30% le concentrazioni plasmatiche di BRI, analogamente ad altri potenti induttori enzimatici, quali l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), utilizzata come antidepressivo, anche in preparati da autoprescrizione. Il BRI dal suo canto non sembrerebbe esercitare effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica dei FAE co-somministrati; è stato segnalato un aumento dose-dipendente delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina-epossido, metabolita attivo della CBZ, un dato da tener presente nel monitorare possibili reazioni indesiderate associate all'uso di CBZ, qualora BRI venisse co-somministrato a pazienti in terapia con alte dosi di CBZ (*Epilepsy Res 2013;103:2-30*). La somministrazione di BRI, a dosi di 100 mg/die, non ha comportato modifiche nella farmacocinetica di un contraccettivo orale estrogenico (*Epilepsia 2009;50-Suppl.10:96*). Negli studi clinici autorizzativi BRI ha mostrato in generale un profilo favorevole di sicurezza e tollerabilità. Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state sonnolenza, capogiro, mal di testa e fatica. **Per saperne di più:**

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf

A cura di Manuela Contin

2. SISTEMI di MISURA per la VALUTAZIONE della POSTURA, del CAMMINO e dell'EQUILIBRIO nella MALATTIA di PARKINSON: CRITICHE e RACCOMANDAZIONI

I disturbi della postura, del cammino e dell'equilibrio sono molto comuni e disabilitanti nella Malattia di Parkinson (MP),

specie negli stadi più avanzati (*Mov Disord 2010;25:S131-5*). Per questo motivo è sempre più importante identificare degli strumenti di quantificazione di questi disturbi, al fine di poterli monitorare nel tempo e in risposta ai trattamenti sia farmacologici che riabilitativi. Nella pratica clinica vengono utilizzati un vasto numero di scale semiquantitative, questionari e test di misura che spesso non possiedono una specificità per la MP e sono operatore-dipendenti. La Società internazionale dei Disordini del Movimento (MDS) ha istituito di recente una commissione di specialisti del settore per valutare gli strumenti già esistenti, esprimere un parere sull'affidabilità del loro utilizzo e suggerire modifiche o sostituzioni (*Mov Disord 2016;Mar 4.doi:10.1002/mds.26572*). E' stata condotta un'analisi della letteratura sull'argomento, e fra tutti gli strumenti di misura valutati sono stati selezionati solo quelli di facile applicabilità nella pratica clinica e in campo di ricerca, classificati in tre categorie: "raccomandati", "suggeriti" e "catalogati". Delle 12 scale cliniche che non richiedono apparecchiature accessorie per poter essere utilizzate, solo la valutazione *UPDRS-PIGD* è stata "raccomandata": questo strumento, inizialmente proposto per distinguere i vari sottotipi di MP, valuta l'instabilità posturale e le difficoltà del cammino, ed esprime un valore complessivo estrapolato da 5 singoli punteggi presenti nella scala UPDRS (voci 13-15, 29 e 30), con un range di gravità tra 0 e 20. Tra le scale "suggerite" sono state incluse la *scala di Tinetti* per la valutazione dell'equilibrio e la *Rating Scale for Gait Evaluation (RSGE)* per la valutazione del cammino. Fra le scale cliniche che richiedono attrezzature per poter essere applicate, sono risultate "raccomandate": la *scala dell'equilibrio di Berg*, il *Mini-Balance Evaluation Systems Test (MiniBESTest)*, e il *Dynamic Gait Index*, mentre sono stati "suggeriti" il *punteggio FOG (Freezing of Gait)*, per la valutazione del freezing della marcia e la *Gait and Balance Scale*. Quattro questionari sono stati "raccomandati": il *Freezing of Gait Questionnaire (FOG-Q)*, la *Activities-specific Balance Confidence Scale (ABC)*, la *Falls Efficacy Scale (FES)* e la *Survey of Activities and Fear of Falling in the Elderly (SAFE)* modificata. Infine, sono stati "raccomandati" quattro test cronometrati: il *Test del cammino dei 6 e 10 minuti*, il *Timed Up and Go test (TUG)* e il *Test di estensione funzionale (Functional Reach test)*. Gli autori sottolineano che nessuno di questi strumenti è in grado di fornire in maniera omnicomprensiva punteggi separati per la valutazione dell'equilibrio, del cammino e della postura. Uno strumento ideale dovrebbe includere sezioni separate per la valutazione di queste tre variabili cliniche, ivi inclusi il freezing della marcia e la paura di cadere, tipica dei pazienti con questi disturbi. A questo proposito si guarda con ottimismo all'utilizzo di misurazioni oggettive tramite sensori indossabili (*Mov Disord 2013;28:1628-37; Mov Disord 2015; 30:1267-71*) che in diversi studi hanno già mostrato una certa affidabilità ed applicabilità clinica e che in futuro potrebbero diventare un pratico strumento di valutazione di questi disabilitanti sintomi della MP.

A cura di Giovanna Lopane

**3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
su AVVERTENZE SPECIALI e PRECAUZIONI
d'IMPIEGO RIGUARDANTI L'APOMORFINA
(APOFIN®, APOFIN STYLO®)**

L'**apomorfina** è un potente agonista dei recettori dopaminergici D1 e D2, indicata per il "trattamento per via infusiva sottocutanea delle fluttuazioni motorie severe, pluriquotidiane resistenti alla terapia con levodopa e dopamino-agonisti orali, o quando si debba ricorrere a frequenti iniezioni giornaliere per controllare la sintomatologia motoria in pazienti affetti da **Malattia di Parkinson avanzata**". Al fine di prevenire l'insorgenza di nausea e vomito che può associarsi al trattamento con apomorfina, specie nelle fasi iniziali, è di prassi la somministrazione di **domperidone**, antagonista dopaminergico periferico, in genere iniziata 3-4 giorni prima dell'inizio della terapia con apomorfina. Come già segnalato nel nostro Notiziario (vedi n° 148 di **neuro...Pillole**), il domperidone è stato associato a possibili effetti avversi sul cuore (prolungamento dell'intervallo QT, aritmie cardiache), che hanno portato a significative restrizioni nel suo utilizzo, sia in termini di dose che di durata del trattamento. Con una **Nota Informativa Importante** del **19 aprile** scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione sui potenziali rischi legati alla co-somministrazione domperidone-apomorfina (che ad alte dosi può aumentare anch'essa il rischio di prolungamento del QT), raccomandando un'attenta valutazione dei fattori di rischio individuale. Nel comunicato si legge che: "il domperidone dovrà essere titolato alla più bassa dose efficace e sospeso il prima possibile". Viene consigliato inoltre di "monitorare l'effetto sull'intervallo QT per mezzo di un elettrocardiogramma che deve essere eseguito prima dell'inizio del trattamento con domperidone, durante la fase iniziale del trattamento e successivamente, se clinicamente indicato". **Per saperne di più:**

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC_Apomorfina_19.04.2016.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 Fiorenzo Albani, 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