



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 170  
25 Marzo 2016  
Anno XVI

## IN QUESTO NUMERO:

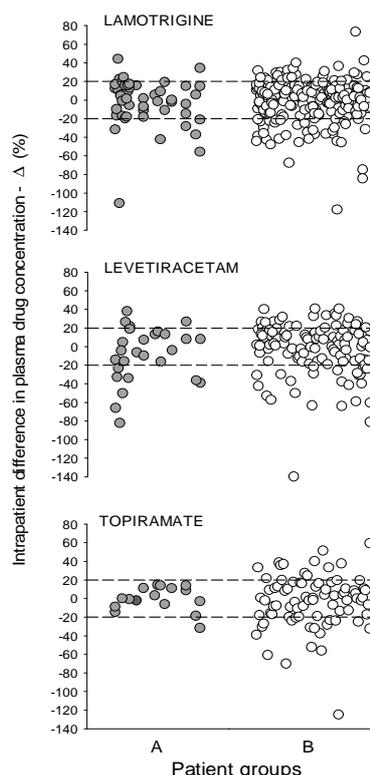
1. SOSTITUZIONE di FARMACI di MARCA con FARMACI EQUIVALENTI nelle EPILESSIE: un'ANALISI della VARIABILITA' INTRAPAZIENTE delle CONCENTRAZIONI PLASMATICHE dei FARMACI ANTIEPILETTICI
2. CANNABINOIDI nel TRATTAMENTO delle EPILESSIE FARMACORESISTENTI
3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE sul CORRETTO USO di MELEVODOPA (SIRIO®)

### 1. SOSTITUZIONE di FARMACI di MARCA con FARMACI EQUIVALENTI nelle EPILESSIE: un'ANALISI della VARIABILITA' INTRAPAZIENTE delle CONCENTRAZIONI PLASMATICHE dei FARMACI ANTIEPILETTICI

A distanza di 20 anni dall'introduzione dei farmaci "generici" o "equivalenti" nel nostro sistema sanitario, è ancora basso il livello di fiducia sia dei pazienti, sia di molti medici, nei confronti di queste formulazioni. In Italia solo il 20% dei farmaci venduti in farmacia non è "di marca", contro il 60% della Germania e del Regno Unito, o il 40% di Francia e Svezia (*La Repubblica*, 10 marzo 2016, pag. 21). In alcune aree terapeutiche in particolare, come quella dell'epilessie, le controversie sul rapporto rischio/beneficio degli equivalenti, specie per quanto riguarda la sostituzione con formulazioni di marca nel corso di terapie consolidate, sono tuttora accese (*Neurol Clin Pract* 2013;3:161-4). A preoccupare, fra l'altro, sono le variazioni delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci antiepilettici (FAE) e della relativa risposta terapeutica e/o tossica associate alle possibili modifiche della biodisponibilità degli equivalenti. La categoria dei FAE è genericamente definita a "ristretto indice terapeutico", per cui anche piccole variazioni delle concentrazioni plasmatiche potrebbero comportare sensibili variazioni di efficacia e/o tollerabilità, con conseguenze cliniche e sociali anche gravi (*Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:329-32). Nel nostro Laboratorio di Neurofarmacologia clinica è stata intrapresa un'analisi retrospettiva dei dati raccolti nel *data base* del monitoraggio terapeutico dei FAE allo scopo di valutare la variabilità intrapaziente delle concentrazioni plasmatiche di una serie di FAE (lamotrigina-LTG, levetiracetam, LEV, topiramato-TPM) nel passaggio da formulazioni di marca ad equivalenti, confrontandola con la variabilità intrasoggetto di un gruppo di controllo di pazienti, che avevano effettuato monitoraggi ripetuti con la medesima formulazione di marca. Come variabile di esito è stato considerato il numero di pazienti che presentano un  $\Delta\%$  intrasoggetto  $[(\text{conc. farmaco di marca} - \text{conc. equivalente}) / \text{conc. farmaco di marca}] \times 100 \geq \pm 20\%$  (gruppo A, G-A) per ciascuno dei farmaci esaminati vs numero di pazienti che presentano un  $\Delta\%$  intrasoggetto  $> \pm$

20% nelle concentrazioni plasmatiche dei FAE con formulazioni di marca (gruppo B, G-B). La percentuale di pazienti con un  $\Delta\%$  intrasoggetto delle concentrazioni dei FAE  $> \pm 20\%$  è risultata simile nei due gruppi per LTG (22% G-A vs 33% G-B) e LEV (44% G-A vs 38% G-B) e maggiore nel gruppo B per il TPM (6% vs 41%,  $p < 0.01$ ) (Figura 1) (*Epilepsy Res* 2016;122:79-83).

FIGURA 1.



Pur con le riserve dell'analisi retrospettiva e del numero limitato di pazienti che avevano effettuato la sostituzione, i nostri risultati mostrano che la variabilità intrasoggetto dei tre FAE considerati è alta anche in pazienti in terapia cronica con formulazioni di marca. Questi dati, ottenuti in una popolazione complessiva di 500 pazienti, sono più rappresentativi della variabilità farmacocinetica intraindividuale rispetto agli studi condotti su volontari sani o agli studi clinici, che per lo più escludono soggetti anziani, o con comorbidità.

Per saperne di più sui farmaci equivalenti segnaliamo la recente pubblicazione: *Pacchetti informativi sui Farmaci* 2015;1:1-8, a cura della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali dell'Emilia-Romagna: Servizio Assistenza Territoriale - Area Farmaco e Dispositivi Medici, disponibile dal sito:

<http://www.cfavec.it/Documenti-farmaci-a-brevetto-scaduto-F-AVEC/I-farmaci-a-brevetto-scaduto>

A cura di *Manuela Contin*

## 2. CANNABINOIDI nel TRATTAMENTO delle EPILESSIE FARMACORESISTENTI

Segnalazioni aneddotiche hanno suggerito da tempo una possibile efficacia dei derivati della pianta *Cannabis sativa* nel trattamento delle crisi epilettiche (*Rev Neurol Dis* 2007;4:103-6). La *Cannabis* contiene più di 80 fitocannabinoidi, su due dei quali, i più abbondanti nella pianta, si è concentrata negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori: il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) e il **cannabidiolo (CBD)**. Il CBD in particolare, privo degli effetti psicogeni del THC, è stato oggetto in passato di sperimentazioni su piccole casistiche di pazienti con epilessie farmaco-resistenti, che hanno mostrato una buona tollerabilità del composto e suggerito una qualche efficacia (*Cochrane Database Syst Res* 2014;3:CD009270). Sulla rivista *Lancet Neurology* è stato pubblicato questo mese il primo studio prospettico, multicentrico, sull'utilizzo del CBD come terapia aggiuntiva in una casistica di 162 pazienti, adulti e bambini, con epilessia farmaco-resistente (*Lancet Neurology* 2016;15:270-8). La frequenza delle crisi (quelle con una componente motoria osservabile) e gli effetti indesiderati del trattamento sono stati monitorati per un minimo di 12 settimane. Gran parte dei pazienti sono stati in grado di tollerare il CBD, anche se effetti indesiderati di severità media-moderata sono stati comuni (sonnolenza, 25% dei casi, diminuzione dell'appetito, 19%, diarrea, 19%, fatica, 13%). Quanto all'efficacia, è stata rilevata una riduzione mediana delle crisi motorie mensili del 36,5%, con la tendenza ad una efficacia maggiore nei pazienti con Sindrome di Dravet e Lennox-Gastaut. Come osservato nell'editoriale a commento del lavoro (*Lancet Neurology* 2016;15:235-7), fra i limiti principali dello studio sono ricompresi il disegno in aperto, osservazionale; il follow-up di sole 12 settimane; la mancanza di un gruppo di controllo; il possibile contributo di interazioni farmacocinetiche con le terapie antiepilettiche in atto. A questo riguardo, il CBD è un potente inibitore degli isoenzimi del citocromo P-450, in particolare del CYP 2C19 e CYP 3A4, coinvolti nel metabolismo del clobazam (CLB), utilizzato da un alto numero di pazienti arruolati per lo studio. E' stato dimostrato che il CBD può aumentare del 60% le concentrazioni plasmatiche del CLB, e del 500% quelle del suo principale metabolita attivo, N-desmetil CLB (*Epilepsia* 2015;56:1246-51). Questa interazione potrebbe aver determinato una sovrastima dell'effetto del CBD: difatti, come osservato dagli stessi autori, i 70 pazienti in terapia con CLB hanno riportato una riduzione della frequenza delle crisi > del 50%, vs il 27% dei 67 pazienti non trattati con CLB. L'editoriale sottolinea inoltre la necessità di ulteriori studi randomizzati, controllati, in cieco. E a questo proposito, segnaliamo che sempre in questo mese lo sponsor commerciale di uno studio di fase III sull'uso del CBD nei bambini con Sindrome di Dravet ha annunciato la fine della sperimentazione e ne ha anticipato i risultati: <http://www.gwpharm.com/GW%20Pharmaceuticals%20Announces%20Positive%20Phase%203%20Pivotal%20Study%20Results%20for%20Epidiolex%20cannabidiol.aspx>.

Lo studio, in doppio cieco, *add-on*, ha confrontato 61 bambini con CBD (20mg/Kg/die) vs 59 con placebo per un periodo di 14 settimane. I bambini, di età media di 10 anni (un terzo sotto i 4 anni), farmaco-resistenti, erano in terapia in media con 3 farmaci antiepilettici (FAE). I risultati mostrano una riduzione significativa della frequenza delle crisi epilettiche nel gruppo trattato con CBD rispetto al placebo (-39% vs -13% p=0,01). L'effetto dell'introduzione del CBD era evidente già al primo mese. Questo sarebbe quindi il primo studio controllato che mostra dati positivi sulla sicurezza ed efficacia dei cannabinoidi nei bambini con sindrome di Dravet. Non è riportato se sono state monitorate le concentrazioni plasmatiche dei FAE concomitanti o del CBD. La stessa ditta ha annunciato che sono in corso anche altri due studi di fase III randomizzati contro placebo, in doppio cieco, nella Sindrome di Lennox-Gastaut e che inizierà entro breve un ulteriore studio di fase III nella Sclerosi Tuberosa. I dati dei primi due studi dovrebbero essere disponibili da metà anno.

*A cura di Manuela Contin , Roberto Riva*

## 3. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE sul CORRETTO USO delle COMPRESSE EFFERVESCENTI di MELEVODOPA (SIRIO®)

Con una Nota Informativa Importante del 4 marzo scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione sulla corretta conservazione ed utilizzo della specialità medicinale a base di melevodopa+carbidopa in compresse effervescenti (Sirio®, Chiesi Farmaceutici S.p.A.), utilizzata nella terapia della Malattia di Parkinson. Al fine di evitare l'ossidazione di alcuni eccipienti presenti sulla superficie delle compresse, con conseguente variazione di colore (da bianco a giallo-marrone), viene raccomandato di conservare le compresse esclusivamente all'interno del blister integro, sino al momento dell'utilizzo. Il foglietto illustrativo del farmaco verrà aggiornato con l'inserimento di avvertenze e pittogrammi che mostreranno in dettaglio questi accorgimenti. Per saperne di più:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC\\_Sirio\\_04.03.2016.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/DHPC_Sirio_04.03.2016.pdf) Copyright © AIFA

*A cura di Giovanna Lopane*

### **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](mailto:dsn.farmaco@unibo.it)

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

**Stampa** in proprio

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