



IN QUESTO NUMERO:

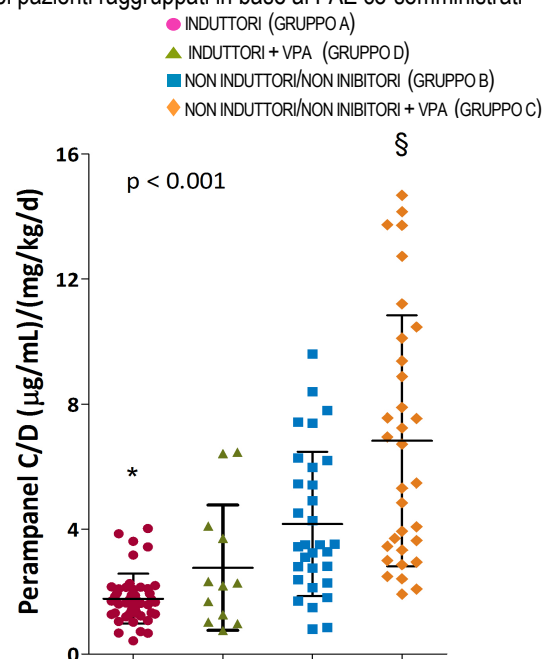
1. EFFETTO dell'ACIDO VALPROICO sulla FARMACOCINETICA del PERAMPANEL in PAZIENTI con EPILESSIA
2. SEGNALAZIONE di un CASO di PARKINSONISMO ad ESORDIO SUBACUTO ASSOCIATO a TRAZODONE
3. LEVETIRACETAM: i DATI AGGIORNATI sull'USO in GRAVIDANZA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO
4. "CORRETTO UTILIZZO della CANNABIS ad USO MEDICO": il CORSO WEB-FAD dell'ISTITUTO SUPERIORE di SANITÀ

1. EFFETTO dell'ACIDO VALPROICO sulla FARMACOCINETICA del PERAMPANEL in PAZIENTI con EPILESSIA

Il perampanel (PMP, Fycompa®, Eisai, UK), (vedi n° 132 di *neuro...Pillole*), è uno dei farmaci antiepilettici (FAE) di ultima generazione indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche ad esordio focale, con o senza generalizzazione secondaria e di crisi primarie generalizzate tonico-cloniche in soggetti con epilessia di età ≥ 12 anni. Nel 2017 la Food and Drug Administration statunitense ne ha autorizzato l'uso anche in monoterapia, nelle crisi ad esordio focale, con o senza generalizzazione secondaria. Le evidenze cliniche post-commercializzazione hanno evidenziato una considerevole variabilità intersoggetto nella risposta al farmaco, sia in termini di efficacia, sia di tollerabilità (*Epilepsy Res* 2016;127:93-100; *Acta Neurol Scand* 2016;133:160-72). Tale variabilità potrebbe essere in parte ascrivibile alla complessità ed eterogeneità dei soggetti considerati, già resistenti ai trattamenti antiepilettici disponibili. Parte della variabilità potrebbe derivare anche dalle possibili interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche fra PMP e gli altri FAE somministrati in coterapia. Il tema delle interazioni farmacocinetiche fra PMP e FAE co-somministrati è stato preso in considerazione dal nostro Laboratorio di Neurofarmacologia clinica con uno studio multicentrico di recente pubblicazione (*Epilepsia* 2018;59:e103-8). Settantanove pazienti (42 maschi, 37 femmine, età media 33 anni) hanno partecipato allo studio, consentendo la raccolta di 114 campioni di plasma. Ventotto pazienti (44 campioni), (**gruppo A**) erano in coterapia con FAE forti induttori dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, coinvolto nel metabolismo del PMP (fenitoina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbitale); 21 (27 campioni) (**gruppo B**) erano trattati con FAE classificati come non forti induttori/non forti inibitori (levetiracetam, lamotrigina, topiramato, rufinamide, lacosamide, zonisamide, clobazam); 21 (31 campioni) (**gruppo C**) con non forti induttori/non forti inibitori+ acido valproico (VPA); 9 (12 campioni) con forti induttori+VPA (**gruppo D**). Analogamente a quanto già riportato in letteratura (*Ther Drug Monit* 2016;38:358-64; *Ther Drug Monit* 2017;39:446-9) le

concentrazioni plasmatiche medie di PMP, normalizzate per la dose pro chilo $[(\mu\text{g/mL})/(\text{mg/kg/die})]$ (C/D) sono risultate ridotte (-56%, $p < 0,001$) nel **gruppo A** ($1,79 \pm 0,80$) rispetto al **B** ($4,05 \pm 2,16$) ed aumentate ($p < 0,001$) in **C** ($6,72 \pm 4,04$) rispetto ai gruppi **A** (+275%), **B** (+66%) e **D** ($2,76 \pm 2,00$, +143%) (**Figura 1**).

FIGURA 1. Rapporto concentrazione plasmatica di PMP/dose nei pazienti raggruppati in base ai FAE co-somministrati



*, $p < 0,05$ vs non induttori/non inibitori e non induttori/non inibitori+ VPA
§, $p < 0,05$ vs i rimanenti 3 gruppi

Figura riadattata da: Contin et al., *Epilepsia* 2018;59:e103-e108.

Questi risultati documentano per la prima volta un effetto inibitorio del VPA sul metabolismo del PMP. Il VPA è un farmaco inibitore metabolico ad ampio spettro, con un effetto potente sull'isoenzima CYP2C9, e debole sulle isoforme CYP2C19 e CYP3A4. Dai dati in vitro, il PMP è metabolizzato prevalentemente dalle isoforme CYP3A4/5, cui seguirebbe la glucuronazione dei metaboliti. Si tratta quindi di un'interazione inattesa, cui tener conto nella gestione della politerapia antiepilettica e che apre scenari di studio per una miglior caratterizzazione delle vie metaboliche coinvolte nel metabolismo del PMP.

A cura di **Manuela Contin**

2. SEGNALAZIONE di un CASO di PARKINSONISMO ad ESORDIO SUBACUTO ASSOCIATO a TRAZODONE

Il trazodone è un farmaco antidepressivo "atipico", di seconda generazione, inibitore della ricaptazione della serotonina e antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A/2C}, la cui attivazione è associata ad insonnia, ansia ed agitazione psicomotoria. Nonostante la mancanza di dati affidabili sia sulla sicurezza che sull'efficacia, il trazodone è molto utilizzato nel trattamento dell'insonnia, specie nell'anziano (vedi n° 181 di *neuro...Pillole*). Segnaliamo questo mese la recente pubblicazione di un *case report* sull'esordio in subacuto di sintomi parkinsoniani (bradicinesia, rigidità) associato all'impiego di trazodone come ipnotico (*Clin Neuropharmacol* 2018;41:106-8). Il caso descritto riguardava un uomo di 81 anni, affetto da sindrome delle gambe senza riposo, in terapia cronica con pramipexolo e clonazepam, al quale era stato prescritto trazodone (100 mg/die) per il trattamento dell'insonnia. Dopo una settimana di terapia con trazodone il paziente lamentava una lentezza diffusa dei movimenti ed una fatica eccessiva. La visita dal medico di medicina generale confermava all'esame obiettivo un rallentamento generale, accompagnato da ipomimia e riduzione del volume della voce. Il neurologo generale cui il paziente veniva inviato diagnosticava la Malattia di Parkinson e prescriveva la terapia dopaminergica. Solo ad un secondo consulto da un neurologo esperto in disturbi del movimento veniva sospettata una sindrome bradicinetico-rigida secondaria, tenuto conto dell'esordio acuto dei sintomi. Veniva sospeso quindi il trazodone, unico nuovo farmaco introdotto in terapia, con completa risoluzione dei sintomi entro una settimana dalla sospensione. Nel commentare la segnalazione, gli autori pongono in risalto che si tratta del primo caso di parkinsonismo ad esordio subacuto riportato in letteratura. In precedenza erano stati segnalati due casi di parkinsonismo associati all'uso prolungato di trazodone come antidepressivo (*Clin Neuropharmacol* 1988;11:180-2; *Nephron* 2002;90:222-3). Fra i meccanismi sottesi, viene ipotizzato un effetto inibitorio del trazodone sulla neurotrasmissione dopaminergica striatale, o diretto, o mediato tramite il sistema serotoninergico. Modelli animali inoltre hanno dimostrato un effetto bloccante del trazodone sui recettori dopaminergici D₂ post-sinaptici [*Psychopharmacology (Berl)* 2005;179:597-605]. Dal punto di vista clinico, questa segnalazione sottolinea l'importanza della ricognizione terapeutica al momento della formulazione della diagnosi e della conoscenza degli agenti possibilmente associati a parkinsonismi iatrogeni (vedi n° 83, 122 e 161 di *neuro...Pillole*).
A cura di Manuela Contin

3. LEVETIRACETAM: i DATI AGGIORNATI sull'USO in GRAVIDANZA dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO

Con una Nota Informativa Importante rilasciata nel luglio scorso, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha divulgato gli esiti di una rivalutazione cumulativa dei dati su donne in gravidanza esposte al farmaco antiepilettico levetiracetam in monoterapia. Si tratta di

più di 1.800 casi, per circa 1.500 dei quali l'esposizione si è verificata durante il primo trimestre, da cui non è emerso un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori. Per quanto riguarda lo sviluppo neurologico di bambini esposti in utero a levetiracetam, al momento è disponibile solo un numero limitato di dati, con *follow-up* di breve durata, che non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico. La Nota conclude che "da una rivalutazione complessiva non sono emersi segnali di sicurezza per teratogenicità o tossicità sullo sviluppo neurologico associate a levetiracetam in monoterapia. Ciò nonostante, questi dati non sono ritenuti sufficienti per escludere completamente questi rischi. Il trattamento con levetiracetam deve essere sempre riconsiderato da uno specialista nel momento in cui una paziente con epilessia sta pianificando una gravidanza e le pazienti devono essere informate dei rischi noti". Per saperne di più:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/dhpc_keppra_09.07.2018.pdf Copyright © AIFA **A cura di Manuela Contin**

4. "CORRETTO UTILIZZO della CANNABIS ad USO MEDICO": il CORSO WEB-FAD dell'ISTITUTO SUPERIORE di SANITÀ

Al sito web-FAD dell'Istituto Superiore di Sanità è disponibile un corso gratuito per medici e farmacisti, accreditato ECM, sul "Corretto Utilizzo della Cannabis ad Uso Medico". Le iscrizioni sono possibili fino al 24 ottobre (www.eduiss.it), accreditandosi secondo le istruzioni. Gli obiettivi del corso sono:

- supportare il corretto impiego delle informazioni contenute nell'allegato tecnico al DM del 9 novembre 2015 e successive modifiche e integrazioni;
- uniformare le modalità di composizione della prescrizione magistrale;
- richiamare le norme di buona preparazione per l'allestimento delle singole preparazioni magistrali della Cannabis a uso medico in farmacia, la normativa vigente per la consegna al paziente della preparazione;
- fornire elementi per le corrette informazioni al paziente per l'assunzione consapevole del medicinale.

Al termine del corso il partecipante sarà in grado di riconoscere gli elementi caratterizzanti l'appropriatezza prescrittiva di preparazioni magistrali a base di Cannabis a uso medico e a migliorare la prescrizione.
A cura di Roberto Riva

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