



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 231
27 ottobre 2021
Anno XXI

IN QUESTO NUMERO:

1. LAMOTRIGINA e RISCHI CARDIACI: L'AGGIORNAMENTO della SCHEDA TECNICA del FARMACO a CURA della FOOD and DRUG ADMINISTRATION
2. TERAPIE FARMACOLOGICHE in CORSO di STUDIO per la MALATTIA di PARKINSON: un AGGIORNAMENTO al FEBBRAIO 2021
3. VACCINAZIONE contro il COVID-19 in GRAVIDANZA e ALLATTAMENTO: le INDICAZIONI AD INTERIM dell'ISTITUTO SUPERIORE di SANITÀ

1. LAMOTRIGINA e RISCHI CARDIACI: L'AGGIORNAMENTO della SCHEDA TECNICA del FARMACO a CURA della FOOD and DRUG ADMINISTRATION

All'inizio del 2021 la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha aggiunto alla scheda tecnica di lamotrigina (LTG) nuovi Avvertimenti e Precauzioni riguardanti l'uso in pazienti con alterazioni del ritmo e della conduzione cardiaca, alterazioni strutturali o scompenso cardiaco. Riportiamo integralmente il principale paragrafo a riguardo: "Warnings and precautions (5.4). Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities: In vitro testing showed that Lamictal exhibits class IB antiarrhythmic activity at therapeutically relevant concentrations [see Clinical Pharmacology (12.2)]. Based on this activity, Lamictal could slow ventricular conduction (widen QRS) and induce proarrhythmia, including sudden death, in patients with structural heart disease or myocardial ischemia. Therefore, avoid the use of Lamictal in people who have cardiac conduction disorders (eg, second- or third-degree heart block), ventricular arrhythmias, or cardiac disease or abnormality (eg, myocardial ischemia, heart failure, structural heart disease, Brugada syndrome, or other sodium channelopathies). Concomitant use of other sodium channel blockers may increase the risk of proarrhythmia".

Una Task force della International League against Epilepsy (ILAE) e della American Epilepsy Society (AES) convocata *ad hoc* ha pubblicato un documento che si propone di informare i medici su come ridurre al minimo i rischi cardiaci legati alla LTG (*Epilepsy Curr* 2021;21:150-3). Le considerazioni della FDA partono sia dalla nozione dell'azione di blocco della LTG sui canali del sodio, sia da due studi, uno del 2011 (*Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:961-2) ed uno *in vitro*, conclusosi nel 2019, richiesto espressamente dalla FDA alla casa farmaceutica GlaxoSmithKline, produttrice della LTG. Tali studi documentano che LTG può avere un debole potere di inibizione sui canali del sodio cardiaci, mostrando "attività antiaritmica di classe IB". In soggetti senza patologia

cardiaca, LTG ha mostrato di non indurre modificazioni elettrocardiografiche (ECG) del complesso QRS e dell'intervallo QT, ma solo lieve prolungamento del PR ad alte dosi. Ne deriva un'apparente assenza di rischi di aritmia in questi soggetti (*Br J Clin Pharmacol* 2008;66:396-404). Non è dimostrato inoltre un maggior rischio di aritmia o SUDEP (morte improvvisa, inaspettata, in epilessia) in pazienti trattati con LTG, rispetto ad altri farmaci anticrisi. Il rischio di disturbi di conduzione cardiaca asintomatica non diagnosticata è minimo in persone di età inferiore ai 60 anni, in assenza di fattori di rischio (quali diabete, ipertensione, ipercolesterolemia, fumo), ed aumenta ad età superiore ai 60 anni. Viene consigliata l'esecuzione di ECG, prima di iniziare LTG, nei pazienti over 60, e in quelli di età inferiore se presenti malattie cardiache o fattori di rischio. I casi a maggior rischio sono i pazienti con cardiopatia, con disturbi del ritmo o conduzione cardiaca. Questi richiedono accertamenti cardiologici completi per valutare se LTG possa essere prescritta in sicurezza; è giustificata una consulenza cardiologica prima di iniziare LTG, di fronte a situazioni di dubbio. L'ECG potrebbe essere svolto in fase iniziale di titolazione del farmaco, dato che LTG deve essere titolata lentamente e gli eventi avversi cardiologici sono dose dipendenti. E' consigliata la ripetizione di un ECG in individui a rischio, quando raggiunta la dose *target* di LTG, specie se elevata, e sempre in presenza di altri farmaci bloccanti dei canali del sodio o di altri farmaci che incidono sulla conduzione cardiaca, o nel caso LTG venga aggiunta a questi. In corso di terapia con LTG la comparsa improvvisa di episodi sincopali o presincopali merita attenzione ed esecuzione di ECG e/o consulenza cardiologica. Al momento della pubblicazione (e risulta a tutt'oggi) non paiono esservi stati ulteriori avvertimenti da parte di altri stati o della Agenzia Europea dei Medicinali.

Per saperne di più: Lamictal. Full prescribing information https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Lamictal/pdf/LAMICTAL-PI-MG.PDF

A cura di Margherita Santucci

2. TERAPIE FARMACOLOGICHE in CORSO di STUDIO per la MALATTIA di PARKINSON: un AGGIORNAMENTO al FEBBRAIO 2021

La pandemia causata da SARS-CoV-2 non ha fermato le sperimentazioni cliniche farmacologiche nell'ambito della Malattia di Parkinson (MP). E' quanto emerge da una recente rassegna che ha preso in esame dai registri ClinicalTrials.gov e World Health Organization (WHO) i trial clinici attivi per la MP al febbraio 2021 (*J Parkinsons Dis 2021;11:891-903*). Sono stati identificati 142 studi dal registro ClinicalTrials.gov e 14 dal registro WHO che rispondevano ai criteri d'inclusione per l'analisi. Novantuno studi (58%) erano ricompresi nell'ambito delle terapie sintomatiche, 65 (42%) fra le terapie in grado di modificare il decorso di malattia, distribuiti complessivamente come segue: 34% studi di fase 1, 46% fase 2 e 20% fase 3. Soffermandosi sugli studi di fase 3, quelli più prossimi ad una potenziale approvazione delle autorità regolatorie, troviamo 19 farmaci coinvolti in 28 trial. Nella maggior parte dei casi (68%) si tratta di strategie terapeutiche proposte per alleviare i **sintomi motori** di MP. Fra queste troviamo:

1. nuove formulazioni di **levodopa + carbidopa** messe a punto con l'intento di assicurare una somministrazione "continua" del farmaco, per contrastare le fluttuazioni motorie caratteristiche delle fasi più avanzate di malattia: una formulazione per via orale a rilascio prolungato (IPX203) e due formulazioni per infusione continua sottocutanea (ABBV-951; ND0612);
2. una formulazione sottolinguale dell'agonista dopaminergico (DA) **apomorfina** (APL-130277);
3. una formulazione del DA **rotigotina** in microsferi a rilascio prolungato per somministrazione intramuscolo (LY03003);
4. un preparato per via orale a base del DA **pramipexolo** e della **rasagilina**, agente appartenente alla classe degli inibitori delle MAO-B (P2B001);
5. un nuovo DA, **tavapadon**, attivo a livello dei recettori dopaminergici D1/D5.

Sul fronte dei **sintomi non motori**, le sperimentazioni in atto sono focalizzate sul trattamento di:

1. ipotensione ortostatica neurogena sintomatica in soggetti con insufficienza autonoma primaria (**amprelosetina**, inibitore del *reuptake* di noradrenalina);
2. ansietà e disturbi del sonno (**nabilone**, analogo del tetraidrocannabinolo, il componente psicoattivo della Cannabis);
3. depressione (confronto dell'efficacia clinica e rapporto costo-efficacia dell'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina **escitalopram** e dell'antidepressivo triciclico **nortriptilina**, rispetto al placebo);
4. vescica iperattiva (**solifenacina succinato**, appartenente alla categoria degli antispastici urinari).

Da segnalare infine gli studi di "riposizionamento" dell'**exenatide**, già autorizzato per il trattamento del diabete di tipo 2, come possibile agente in grado di rallentare il decorso della MP.

A cura di Manuela Contini

3. VACCINAZIONE contro il COVID-19 in GRAVIDANZA e ALLATTAMENTO: le INDICAZIONI AD INTERIM dell'ISTITUTO SUPERIORE di SANITÀ

Il 22 settembre 2021 è stato pubblicato un aggiornamento sulle indicazioni riguardanti la vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento a cura dell'Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) dell'Istituto Superiore di Sanità. Il documento ha l'obiettivo di sostenere i sanitari e le donne in gravidanza e allattamento nel percorso decisionale durante la pandemia di COVID-19, "alla luce delle crescenti evidenze sulla sicurezza della vaccinazione in gravidanza sia nei confronti del feto che della madre, delle nuove evidenze relative alla maggiore morbilità associata alla variante Delta, della crescente circolazione della stessa variante e del notevole abbassamento dell'età mediana all'infezione in Italia". La vaccinazione, con vaccini a mRNA, viene raccomandata a tutte le donne in gravidanza nel secondo e terzo trimestre. Ad oggi sono ancora poche le evidenze relative a vaccinazioni eseguite nel primo trimestre. Alle donne che desiderano vaccinarsi in questo periodo di gestazione viene consigliato di valutare rischi e benefici insieme ad un sanitario, tenendo in considerazione che la febbre, ricompresa tra le possibili reazioni al vaccino, può causare un aumento del rischio di malformazioni congenite. Viene sottolineato che se una donna vaccinata scopre di essere in gravidanza dopo aver già ricevuto il vaccino non c'è evidenza in favore dell'interruzione della gravidanza. Inoltre, se una donna scopre di essere in gravidanza tra la prima e la seconda dose del vaccino può considerare di ritardare la seconda dose fino al secondo trimestre. Per quando riguarda la relazione fra vaccinazione e allattamento, le donne che allattano possono vaccinarsi, senza alcuna necessità di interrompere l'allattamento. La vaccinazione non espone il lattante a rischi e gli permette di assumere, tramite il latte, anticorpi contro SARS-CoV-2. Il personale sanitario è tenuto a illustrare nella maniera più chiara possibile il rapporto tra rischi e benefici, e a raccomandare la vaccinazione dei conviventi per limitare ulteriormente il rischio di contagio delle donne in gravidanza e durante l'allattamento.

Per saperne di più: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-target-gravidanza-allattamento>

A cura di Chiara Cancellineri

neuro...Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum- Università di Bologna
c/o Ospedale Bellaria – Via Altura 3 - 40139 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contini

Redazione Manuela Contini, Giovanna Lopane, Margherita Santucci, Chiara Cancellineri

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna e IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - Via Altura 1/8- 40139 Bologna - Tel: 0514966750; Fax: 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it - <https://dibinem.unibo.it/it>

Stampa in proprio

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