



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 229
27 luglio 2021
Anno XXI

IN QUESTO NUMERO:

1. **AMANTADINA, un POSSIBILE AGENTE nella PREVENZIONE e GESTIONE dei SINTOMI da COVID-19?**
2. **INTERAZIONI FARMACOCINETICHE tra FARMACI ANTICRISI e NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: un AGGIORNAMENTO**
3. **INFORMAZIONI sulla CARENZA dei MEDICINALI BUCCOLAM® e MICROPAM®**

1. AMANTADINA, un POSSIBILE AGENTE nella PREVENZIONE e GESTIONE dei SINTOMI da COVID-19?

L'amantadina è un farmaco della classe degli adamantani sviluppato negli anni 60 come antivirale, per la profilassi dell'influenza di tipo A, autorizzato successivamente per la terapia della Malattia di Parkinson (MP) e parkinsonismi. Attualmente nella pratica clinica è utilizzato soprattutto per la sua azione di controllo nei confronti delle discinesie associate alla terapia cronica con levodopa (*J Neural Transm 2018;125:1237-50*). Recentemente alcuni studi e case report hanno suggerito un possibile ruolo dell'amantadina nella profilassi e gestione dei sintomi dell'infezione da SARS-Co-V-2. Abbiamo chiesto al professor **Paolo Martinelli**, neurologo, già docente del nostro Dipartimento, fra i massimi esperti italiani nella diagnosi e cura dei disordini del movimento, una sintesi delle evidenze della letteratura su questo tema.

La Redazione

Il drammatico impatto della pandemia COVID-19 sulle popolazioni ha sollecitato la ricerca di agenti farmacologici utili a proteggere o attenuare le conseguenze dell'infezione. Nell'ambito dei farmaci antivirali sia l'idrossiclorochina che il remdesivir, efficaci in vitro nei confronti di SARS-Co-V-2 non hanno mostrato o mostrato solo una blanda efficacia in vivo nei confronti del virus (*New Engl J Med 2021;384:497-511*). L'amantadina esplica la sua azione antivirale nei confronti dell'influenza A impedendo al virus di trasmettere il suo patrimonio genetico alla cellula per generare nuove particelle virali. Il meccanismo d'azione principale è stato ricondotto all'inibizione dei canali ionici M2 dell'influenza A (*Int J Clin Pr 2001;55:189-95*). Le successive modificazioni avvenute nel genoma dell'influenza A hanno controindicato l'utilizzo del farmaco per inefficacia già dal 2009. Nell'ambito della terapia della MP, il meccanismo d'azione dell'amantadina è stato associato ad una debole, non competitiva inibizione dei canali ionici dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) a livello dei neuroni dopaminergici striatali (*Neuropharmacology 1995;34:1239-58*). Di recente è stata dimostrata in vitro un'attività inibitoria dell'amantadina nella replicazione del SARS-Co-V-2 (*Viruses 2021 Mar 24;13:539*). In letteratura sono apparse

inoltre segnalazioni cliniche di un suo possibile effetto sia profilattico, sia terapeutico nella gestione dei sintomi di COVID-19. In una casistica di 22 soggetti con MP, sclerosi multipla, deficit cognitivi, in terapia cronica con amantadina (100 mg/die) o memantina, altro farmaco della classe degli adamantani, l'infezione COVID-19, pur contratta, non si è manifestata con alcun sintomo (*Mult Scler Relat Disord 2020;42:102163*). Un altro lavoro ha riportato i dati clinici relativi ad un gruppo di 15 pazienti con MP, associata a fattori di rischio quali diabete ed ipertensione, tutti sintomatici e positivi ai test per l'infezione virale. I pazienti sono stati trattati con 200 mg/die di amantadina per due settimane, in associazione a azitromicina, celecoxib e acido acetilsalicilico per 6 giorni. Il recupero clinico ha caratterizzato l'evoluzione in tutti i soggetti (*Pharmacol Rep 2020;72:1538-41*). La possibile azione profilattica dell'amantadina nei confronti dell'infezione virale è stata suggerita da Cortés (*Neurol Neurochir Pol 2020;54:284-5*) relativamente al caso della moglie di un soggetto con conclamata infezione COVID-19, ad esito letale, che pur avendo vissuto per una settimana a contatto stretto del coniuge sintomatico non aveva sviluppato alcuna sintomatologia. La donna, affetta da MP assumeva fra gli altri amantadina (100 mg/die) nell'ambito della sua terapia cronica antiparkinsoniana. Simili effetti, sia terapeutici nella gestione dei sintomi di un soggetto affetto da COVID-19, sia profilattici nei confronti dei familiari asintomatici, sono stati potenzialmente attribuiti da altri autori ad un trattamento con 200 mg/die di amantadina per due settimane (*J Med Virol 2021;93:110-1*). Un'indicazione indiretta del possibile effetto preventivo del trattamento cronico con amantadina nei confronti del COVID-19 viene inoltre dai dati di Santos-Garcia et al., relativi all'impatto dell'infezione in pazienti con MP (*Mov Disord 2020;35:1712-6*). Su una popolazione di 568 casi valutati, il 16,5% assumeva anche amantadina come terapia antiparkinsoniana e nessuno di essi aveva sviluppato COVID-19. Dall'osservazione di questi casi singoli e dalle casistiche limitate valutate retrospettivamente emerge la necessità di utilizzare modalità di ricerca condotta secondo protocolli stringenti, scientificamente validati, che possano fornire dati utili ad accreditare o meno una possibile via di contrasto dell'amantadina nei confronti della pandemia COVID-19. **A cura di Paolo Martinelli**

2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE tra FARMACI ANTICRISI e NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI: un AGGIORNAMENTO

I nuovi farmaci anticoagulanti orali (NOAC) sono stati messi a punto per la prevenzione tromboembolica arteriosa e venosa a lungo termine e la prevenzione primaria e secondaria dell'ictus ischemico in soggetti con fibrillazione atriale. Il loro utilizzo si è molto esteso negli ultimi anni, anche in rapporto al migliore profilo di efficacia e tollerabilità rispetto ai tradizionali farmaci anticoagulanti antagonisti della vitamina K (warfarina). I NOAC trovano applicazione in numerosi ambiti, quali la cardiologia, la neurologia, l'angiologia. Tra i NOAC troviamo: **dabigatran** (inibitore della trombina), **rivaroxaban**, **apixaban** ed **edoxaban** (inibitori del fattore Xa della cascata coagulativa). Tutti i NOAC sono substrati della glicoproteina P (P-gp) e vengono in parte metabolizzati dal citocromo P450, in particolare dall'isoenzima CYP3A4 (vedi n° 201 di *neuro... Pillole*). La P-gp è un trasportatore di membrana che trasporta all'esterno delle cellule una notevole varietà di composti, molti dei quali sono anche substrati del CYP3A4. Gli induttori della P-gp e dell'isoenzima CYP3A4 (tra cui i farmaci anticrisi-FAC carbamazepina-CBZ, fenitoina-PHT e fenobarbitale-PB) possono diminuire i livelli plasmatici dei NOAC, aumentando quindi il rischio embolico (*G Ital Cardiol 2015;1611:3-16*), mentre gli inibitori della P-gp e del CYP3A4 possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei NOAC e la tendenza al sanguinamento (*Epileptic Disord 2014;16:409-31*). Nel 2018 la European Heart Rhythm Association (EHRA) aveva pubblicato una linea guida pratica per l'uso dei NOAC in pazienti con fibrillazione atriale (*Eur Heart J 2018;39:1330-93*), sconsigliando la coterapia con i FAC CBZ, PB, PHT, topiramato (TPM), levetiracetam (LEV) e acido valproico (VPA), a causa del possibile aumento del rischio tromboembolico. Tale suggerimento era stato contestato da alcuni ricercatori (*Eur Heart J 2019;40:1572*), ritenendo che la nozione di una possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei NOAC ad opera dei FAC sopramenzionati non fosse sufficiente da sola per sconsigliare a priori la co-somministrazione, alla luce delle limitate evidenze d'interazioni clinicamente rilevanti, basate per lo più su "case report" e considerando le scarse alternative terapeutiche. Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati di uno studio retrospettivo di coorte, condotto su 104.319 pazienti con due o più diagnosi di fibrillazione atriale in terapia con NOAC (*Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2020;6:147-54*). Il 15,3% dei pazienti era in coterapia NOAC-FAC. Il rischio di sanguinamento è stato confrontato tra pazienti in terapia solo con NOAC vs politerapia NOAC-FAC. Le coterapie con VPA, LEV e PHT sono risultate associate ad un rischio significativamente maggiore di sanguinamento e di emorragia intracranica, in soggetti senza una storia di ischemia o emorragia intracranica. In aprile 2021 la stessa EHRA ha aggiornato le raccomandazioni in merito alla co-

somministrazione NOAC-FAC (*EP Europace 2021;euab 065*): è stata ribadita la controindicazione alla coterapia NOAC-PHT, CBZ, PB e VPA, mentre per LEV, TPM e oxcarbazepina se ne suggerisce l'utilizzo con cautela. Il documento rileva comunque la scarsità di dati clinici e farmacocinetici controllati a supporto di tali interazioni. L'ultima rassegna pubblicata ad oggi sull'argomento (*Epilepsy Res 2020;162:106304*) sottolinea infine la mancanza di dati sulle possibili interazioni fra NOAC e FAC di nuova generazione.

A cura di Chiara Cancellarini, Manuela Contin

3. INFORMAZIONI sulla CARENZA dei MEDICINALI BUCCOLAM® e MICROPAM®

Con un comunicato del 19 luglio scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha diramato un aggiornamento sull'attuale disponibilità dei medicinali Buccolam® e Micropam®. Il **Buccolam®**, formulazione in **soluzione orale** a base della benzodiazepina **midazolam**, è usato "per arrestare una crisi convulsiva improvvisa, prolungata, in bambini e adolescenti, da 3 mesi a meno di 18 anni di età" (nei bambini di età 3-6 mesi deve essere usato solo in contesto ospedaliero). Per la **formulazione da 5 mg** la carenza, iniziata il 24/05/2021 si è conclusa il 14/07/2021; il medicinale è attualmente disponibile. Permane la carenza del medicinale al **dosaggio di 2,5 mg**, iniziata il 24/05/2021 e che dovrebbe terminare il 31/07/2021. **Micropam®** in **soluzione rettale** contiene come principio attivo la benzodiazepina **diazepam**, ed è indicato: a) per il trattamento di convulsioni, incluse le convulsioni febbrili nei bambini, caratterizzate da una contrazione rapida e involontaria dei muscoli; b) come sedativo prima di esami e trattamenti esplorativi. Per questo medicinale la carenza attuale interessa i dosaggi di **5 mg/2,5 ml e 10 mg/2,5 ml**. Per limitare i disagi AIFA ha autorizzato i titolari all'Autorizzazione all'Immissione in Commercio di entrambe le specialità medicinali all'importazione dall'estero di confezioni ai dosaggi mancanti. Tali confezioni possono essere distribuite sul territorio nazionale solo attraverso il canale ospedaliero o i servizi farmaceutici territoriali facenti capo alle ASL. **Per saperne di più:** <https://www.aifa.gov.it/en/-/informazioni-sulla-carenza-dei-medicinali-buccolam-e-micropam-> Copyright AIFA © *A cura di Manuela Contin*

Arrivederci a settembre!

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 Contin
Redazione Manuela Contin, Giovanna Lopane
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.famaco@unibo.it
<https://dibinem.unibo.it/>
Stampa in proprio
Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06